Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

1/3

21. **EXPEDIENTE No.** 00-39187

54. **TÍTULO** Terapia de Combinación para el Tratamiento de migraña

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/52

71. **SOLICITANTE** Peizer Products INC

DOMICILIO Estados Unidos de America, E. Connec

74. **APODERADO** Carlos R. Olarte

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Mayo 26, 2000

202040

(FORMA P-10)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE

00 39187

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00039187 00000000 Folios: 439
Fecha (AMD): 2000-05-26 17:03:27
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

1

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado: ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad: Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ Teléfono: 285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): WILMA MARCIA HARRISON, GEORGE HARRY SANDS.

Identificación:

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: TERAPIA DE COMBINACION PARA EL TRATAMIENTO DE MIGRAÑA.

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País: US (32) Fecha: Junio 30, 1999 (31) No. Solicitud: 60/141,715

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 31/52.

2

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC Adjunto	☒
ɔo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
Capítulo descriptivo	☒
ɹjos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00039187 00000000 Folios: 439
Fecha (AMD): 2000-05-26 17:03:27
Tramite : 002 PATENTES N. 1 REGISTRO/ All PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800178089 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 30,060
FECHA : MAYO 12 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

SOLICITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	053-00024-9	596315	10,456,000.00

***** C O N C E P T O *****

C.C.T.	NOMENCLATURA	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	99005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		600,000.00
		TOTAL :	$	600,000.00

SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

FIRMA : _____

CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

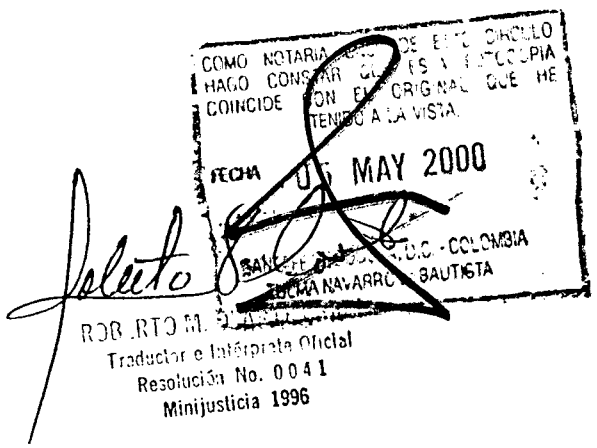
Dado y firmado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.**
A los 8 días del mes de Octubre de 1997

COMO NOTARIA ... DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
FECHA 25 MAY 2000
... SANTAFE DE BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 004 ... MAYO ... LEGAL ...
Minijusticia 1996

PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.
Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998



ROBERTO M.
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

6 4

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL,** mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América,** suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**

4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

   Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.

FECHA 05 MAY 2000
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. COLOMBIA
ZULMA NAVARRO de BAUTISTA

Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

7 7

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)
)b.j.
Condado de Nueva York) No.**21320**

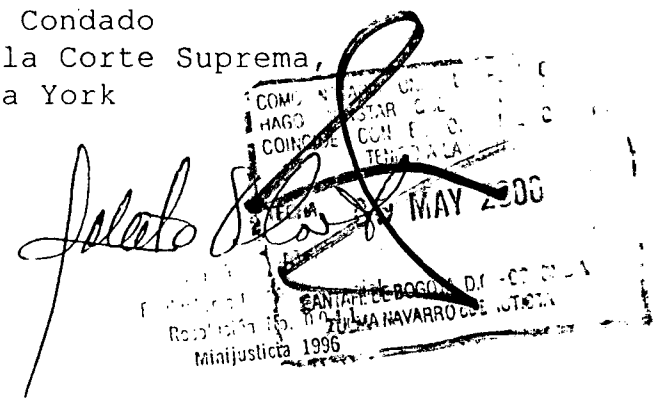
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este **14 de octubre de 1997.**

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema,
Condado de Nueva York



8 4

Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.
Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA,** Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 13 9:53
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO ADJUNTO
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO ... HAGO ... COINCIDE ... TRADUCCION ...
FECHA ... 2000
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO de BAUTISTA

9

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

C E R T I F I C A :

Que el (la) Sr.(a) **NORMAN GOODMAN**, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN J. SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS, INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vistalos documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New york, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

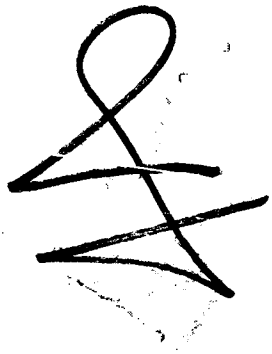
VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US$56.00 RECIBO No. 149781

Federico Mejía Vallejo
Cónsul de Colombia

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA NUEVA YORK

2000

SANTAFE DE BOGOTA D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO CASTILLA



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

065918

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 AM 9:15

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



10

State of New York
County of New York, } ss.:

NEW YORK COUNTY 21320 Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,

DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphonso

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 14 1997

FEE PAID $3.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCUL... HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PUESTO A LA VISTA

FECHA 05 MAY 2000

SANTAFE DE BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ZULMA NAVARRO

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

11

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, **PFIZER PRODUCTS INC.**, a corporation organized under the laws of **the State of Connecticut, United States of America,** located in **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America,** declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otrogar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de direccion. continua atras.

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañìa, otrogar poderes a quienes vayan a representar a la compañìa judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren, y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas ó judiciales de cualquier orden, dàndoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York, New York, Estados Unidos de América.

a los 8 días del mes de Octubre/1997

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this 8th day of October 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

COUNTY CLERK

ESTE CIRCULO
COPIA FOTOSTATICA
ORIGINAL QUE HE
A LA VISTA
FECHA 05 MAY 2000
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

✱ Continuación...

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

12

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York, United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing docuemnt as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for which the power of attorney is g within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor ha in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated 24 February 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

.....
Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre

de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York, Estados Unidos de América.
suscribio de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácte de:

Vice-presidente

de la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona juridica
PFIZER PRODUCTS INC.
con sede en
Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de America
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido dentro de los que constituyen su objeto social

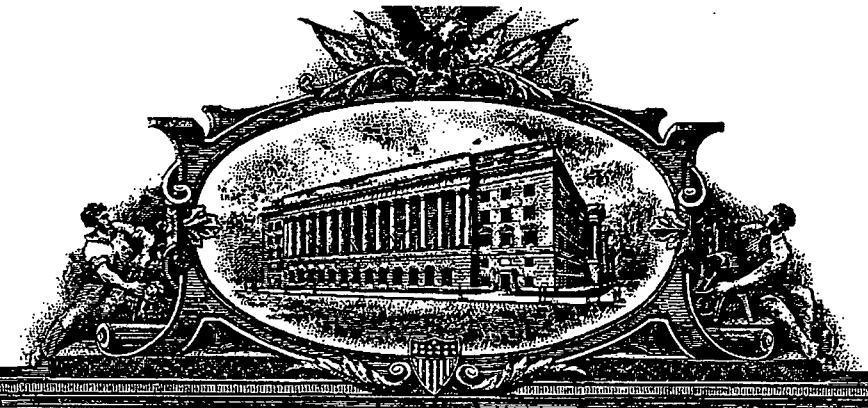
COMO NOTARIO DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
MAY 2000
ZULMA NAVARRO BAUTISTA

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que esta es legitima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono especificamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc, de fecha 24 de febrero de 1997.

.....
El Notario Público



LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODO AQUEL A QUIEN CONCIERNA LO PRESENTE

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

15 de Febrero de 2000

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ADJUNTA A LA MISMA HAY UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA EN LO QUE SIGUE, QUE CUMPLEN LOS REQUISITOS PARA OTORGARLE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.

NÚMERO DE SOLICITUD: *60/141.715*
FECHA DE PRESENTACIÓN: *30 de Junio de 1999*



Por la Autoridad del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS

P. SWAIN

Oficial certificador

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Mad
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 31

HOJA PORTADA DE SOLICITUD PROVISIONAL

14

Esta es una petición para presentar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo 37 CFR 1.53 (b)(2).

	Número de expediente	PC10661	Escribir a máquina un signo (+) dentro de esta casilla	+

INVENTOR(es)/SOLICITANTE(s)

APELLIDO	NOMBRE	INICIAL CENTRAL	RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAÍS EXTRANJERO)
Sands	George	H.	New York, New York EE.UU.
Harrison	Wilma		New York, New York EE.UU.

TÍTULO DE LA INVENCIÓN *(máximo 280 caracteres)*

TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE MIGRAÑA

DIRECCIÓN DE LA CORRESPONDENCIA

Dr. Paul H. Ginsburg
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street, 20th Fl.
New York, NY 10017-5755

PARTES DE LA SOLICITUD ANEJAS *(marcar todo lo que sea pertinente)*

- [x] Memoria descriptiva — Número de páginas 106
- [x] Reivindicaciones — Número de páginas 40
- [ ] Dibujo(s) — Número de hojas
- [x] Otros (especificar) Resumen 1 página

MÉTODO DE PAGO *(marcar uno)*

[ ] Se adjunta un cheque o dinero en metálico para cubrir la tasa de presentación provisional [x] El Comisionado está autorizado con la presente para cargar las tasas de presentación y abonar y pagar al Número de Cuenta de Depósito 16-1445 Se adjuntan dos copias de esta página.	CANTIDAD DE LA TASA DE PRESENTACIÓN PROVISIONAL ($)	$ 150.00

La invención se efectuó mediante una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo un contrato con una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos.

- [x] No
- [ ] Sí, el nombre de la Agencia del Gobierno de EE.UU. y el número de contrato con el Gobierno son: _____

Respetuosamente sometido,

FIRMA B. Timothy Creagan FECHA 30 de Junio de 1999

NOMBRE ESCRITO A MÁQUINA o IMPRESO B. Timothy Creagan Nº DE REGISTRO 39.156 *(si procede)*

- [ ] Los inventores adicionales son nombrados en hojas numeradas por separado anejas al presente.

PRESENTACIÓN DE SOLICITUD PROVISIONAL ÚNICAMENTE EL162032235US

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE MIGRAÑA

La presente invención se refiere a un método para tratar la migraña en un animal mamífero, incluyendo un ser humano, administrando al animal mamífero un agonista del receptor $5HT_1$ y cafeína en combinación con un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2). También se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agonista del receptor $5HT_1$ y un inhibidor de COX-2. Ejemplos de agonistas de receptores $5HT_1$ son los agonistas de uno o más de los receptores $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{1C}$, $5HT_{1D}$, $5HT_{1E}$ y $5HT_{1F}$.

El uso combinado de agonistas de $5HT_1$ (v.g., eletriptano, rizatriptano, naratriptano, sumatriptano, zolmitriptano), cafeína y un inhibidor de COX-2 para el tratamiento agudo de migraña ofrece mayor eficacia que las terapias utilizadas actualmente.

El tratamiento sintomático ayuda a aliviar el dolor asociado con la migraña. El tratamiento abortivo afecta a la patofisiología de la migraña y disminuye muchos de los síntomas de la migraña, incluidos dolor, náuseas, fotofobia y fonofobia.

Se ha indicado que los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) ayudan en el tratamiento sintomático del dolor de cabeza migrañoso. Se espera que su combinación con el tratamiento abortivo de los agonistas $5HT_1$ proporcione un efecto adicional al uso de cualquiera de dichos tratamientos a solas.

Los inhibidores de COX-2 han evolucionado a partir de los AINES y es de esperar que tengan eficacia similar con seguridad y tolerabilidad adicionales. Al inhibir selectivamente la isoenzima COX-2 asociada con la inflamación y el dolor, sería de esperar que los inhibidores de COX-2 disminuyeran el dolor migrañoso con poco o ningún efecto sobre la isoenzima COX-1. Esta isoenzima mantiene los entornos gastrointestinal y renal. Se piensa que el efecto de los AINES sobre la isoenzima COX-1 es responsable de la alta incidencia de fenómenos adversos gastrointestinales y renales asociados al tratamiento con AINES. Por lo tanto, el uso de los inhibidores de COX-2 es ventajoso con su seguridad y tolerabilidad adicionales.

Se ha encontrado que la cafeína es un coadyuvante analgésico para numerosas condiciones, incluidas el dolor de cabeza y otros dolores (véase Laska y col., JAMA, Vol. 252, 1.711-1.718 (1984), que se incorpora aquí íntegramente

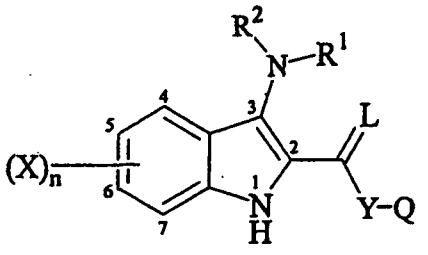
Esther González García
e/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

como referencia).

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de migraña en un animal mamífero, incluido un ser humano, que comprenden un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cafeína con

(a) un compuesto de la fórmula:



(I)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; R^2 es $C(=L')R^3$ o SO_2R^4; **Y** es un enlace directo o alquileno C_{1-4}; **L** y **L'** son independientemente oxígeno o azufre;

Q se selecciona entre lo siguiente:

(Q-a) alquilo C_{1-6},

(Q-b) alquilo C_{1-4} sustituido con halo,

(Q-c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, hidroxi y halo,

(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, nitro, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, SO_2N(alquilo $C_{1-4})_2$, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

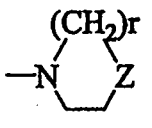
(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 [illegible] Fax: 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5, y

(Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5;

R^3 es $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ o un grupo de fórmula:



;

Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR^5;

R^4 es alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-OH, $-NR^7R^8$, fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} sustituido con halo;

R^5 es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

R^6 es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y nitro;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre lo siguiente:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino y di-(alquil C_{1-4})-amino,

(c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Angel, 21. 28010 Madrid
Tel: [illegible] Fax: 91 319 3810
Intérprete del idioma Inglés

seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4},

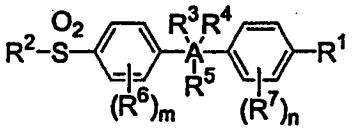
(d) alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, y

(f) alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y CN;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4} tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y CN;

m es 0, 1 ó 2; **n** es 0, 1, 2 ó 3; y **r** es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:



(XX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XX se definen como sigue:

A es un heterociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, o un carbociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, en el que el 4-(sulfonil)-fenilo y el fenilo 4-sustituido en la fórmula (I) están unidos a átomos anulares del Anillo A adyacente a cada uno de los otros;

R^1 es arilo o heteroarilo, estando el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4} carbonilo, hidroxi, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando **A** es pirazol, R^1 sea heteroarilo;

R^2 es alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino o amino;

R^3, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4}, ciano, nitro, ciano-alquilo C_{1-4},

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

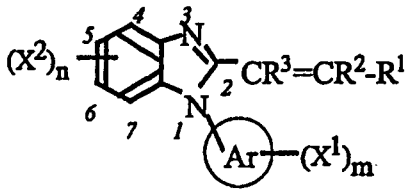
carboxi, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo C_{1-4}, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxi-alquilo C_{1-4}, morfolino-carbonilo, alcoxi C_{1-4}-aminocarbonilo o alquil C_{1-4}-carbonilamino; o dos de **R^3**, **R^4** y **R^5** se toman junto con los átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7 miembros;

R^6 y **R^7** son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, hidroxil-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, hidroxi, amino-alquilo C_{1-4} y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-4}; y

m y **n** son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando **A** contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de **R^3**, **R^4** o **R^5** está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:



(XXX)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XXX se definen como sigue:

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y estando conectado dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del bencimidazol a través de un átomo de carbono del anillo de heteroarilo;

X^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino,

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo;

X^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo;

R^1 se selecciona entre

hidrógeno;

alquilo C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

cicloalquenilo C_{4-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-(alcanoil C_{1-4})-

Esther González García
e/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo; y

heteroarilo seleccionado entre

un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo; o

un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y

estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre X^1;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno;

halo;

alquilo C_{1-4};

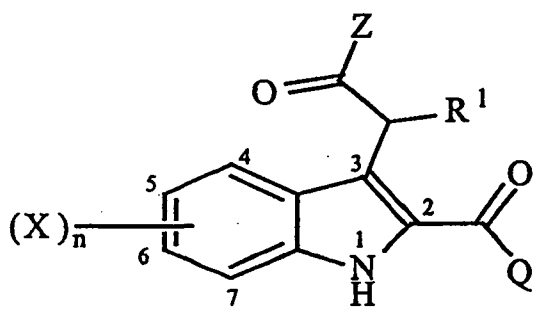
fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

o R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de cicloalquilo C_{3-7};

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

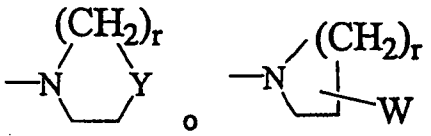
(d) un compuesto de fórmula:



(XL) Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
... ete Jurado del idioma inglés

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que las variables de la fórmula XL son las definidas a continuación:

Z es OH, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o un grupo de fórmula (II) o (III):



(II) (III)

donde **r** es 1, 2, 3 ó 4, **Y** es un enlace directo, O, S o NR_4, y **W** es OH o $-NR^2R^3$;

Q se selecciona entre lo siguiente:

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

(a-1) halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonil-amino y cicloalquilo C_{3-7},

(a-2) arilo u $-O-(CH_2)_n$-arilo, estando opcionalmente sustituido el arilo o el resto arilo con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros sustituido

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurad... d... idioma Inglés

opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,

(c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;

(d) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C_{1-4}, halo y alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y

(e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo (a-1);

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, NH_2 o CN;

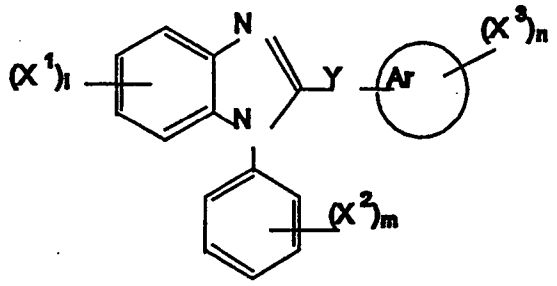
R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7}; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(e) un compuesto de la fórmula:

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés



(L)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde los compuestos de fórmula L se definen como sigue:

Ar es fenilo, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8} o heteroarilo que está conectado a **Y** a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

X^1 es H, halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, amino-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, di-alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, alcanoil C_{1-4}-amino, di-alcanoil C_{1-4}-amino, alquil C_{1-4}-alcanoil C_{1-4}-amino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4}-alquil-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4}-aminosulfonilo o di-alquil C_{1-4}-aminosulfonilo;

X^2 y X^3 son independientemente alquilo C_{1-4}, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, ciano, nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino;

Y es $-CR^1=CR^2-$ o $-C\equiv C-$, donde R^1 y R^2 son independientemente H, metilo, etilo o halo;

l es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

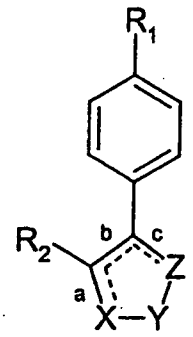
m y **n** son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que cuando **Ar** es fenilo; y **l**, **m** y **n** son 0, **Y** no sea

Esther González García
e/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

-CH=CH-; y cuando **Ar** es fenilo; **l** y **m** son cero; **n** es 1; e **Y** es -CH=CH-, X^3 no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4}-amino o di-alquil C_{1-4}-amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula



(LX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que:

X-Y-Z- se selecciona del grupo formado por -C(O)-O-$CR^5(R^5)$- cuando el lado b es un doble enlace, y los lados a y c son enlaces sencillos; y

R^1 se selecciona del grupo formado por

(a) $S(O)_2CH_3$,

(b) $S(O)_2NH_2$,

R^2 se selecciona del grupo formado por

(a) alquilo C_{1-6},

(b) cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7,

(c) heteroarilo

(d) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono- o di-sustituido, en que el sustituyente se selecciona del grupo formado por

(1) hidrógeno,

(2) halo,

(3) alcoxi C_{1-6},

(4) alquil C_{1-6}-tio,

(5) CN,

(6) CF_3,

(7) alquilo C_{1-6},

(8) N_3,

Esther González García
e/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 7[illegible]400 Fax: 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

26

(9) $-CO_2H$,

(10) $-CO_2$-alquilo C_{1-4},

(11) $-C(R^5)(R^6)-OH$,

(12) $-C(R^5)(R^6)-O$-alquilo C_{1-4}, y

(13) -alquil $C_{1-6}-CO_2R^5$;

R^5, R^5 y R^6 se seleccionan en cada caso independientemente del grupo formado por

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C_{1-6},

o R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de carbonos monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En el sentido aquí utilizado, "halo" es fluoro, cloro, bromo o yodo.

En el sentido aquí utilizado, la expresión "alquilo C_{1-4}" significa radicales saturados de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, incluidos, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "propilo" es n-propilo e isopropilo.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "butilo" es n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "alcoxi" es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "alquiltio" es metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "di-(alquil C_{1-4})-amino" es dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, N-metil-N-etilamino, N-metil-N-propilamino, N-metil-N-butilamino, N-etil-N-propilamino, y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "alquil C_{1-4}-amino" es metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "HO-alquilo C_{1-4}" es hidroximetilo, hidroxietilo (v.g. 1-hidroxietilo y 2-hidroxietilo), hidroxipropilo (v.g., 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 3-hidroxipropilo).

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}" es

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo y similares.

En el sentido aquí utilizado, la expresión "alquilo sustituido con halo" se refiere a un radical alquilo como se ha descrito anteriormente sustituido con uno o más halógenos, incluidos, pero sin limitarse a ellos, clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-tricloroetilo, y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "alcoxi sustituido con halo" es clorometoxi, diclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-tricloroetoxi y similares.

En el sentido aquí utilizado, la expresión "cicloalquilo C_{3-7}" significa radicales carbocíclicos, de 3 a 7 átomos de carbono, incluidos, pero sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "arilo" es fenilo y naftilo.

En el sentido aquí utilizado, un grupo aromático monocíclico de 5 miembros habitualmente tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N en el anillo. Además de dicho heteroátomo, el grupo aromático monocíclico puede tener opcionalmente hasta tres átomos de N en el anillo. Por ejemplo, el grupo aromático monocíclico de 5 miembros incluye tienilo, furilo, tiazolilo (v.g., 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo), imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (v.g., 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo, isoxazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (v.g., 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (v.g. 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (v.g. 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo) y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de un grupo aromático monocíclico de 6 miembros incluye piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo (v.g., 1,3,5-triazinilo), tetrazinilo y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de heterociclo benzo-condensado incluye quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, quinazolinilo, ftalazinilo y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de (etil)(etoxi)piridilo incluye 3-etoxi-4-etil-2-piridilo, 4-etoxi-3-etil-2-piridilo y similares.

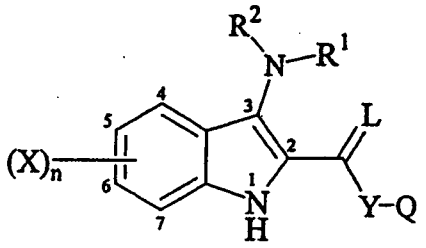
En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de (cloro)(etil)piridilo incluye 3-cloro-4-etil-2-piridilo, 4-cloro-3-etil-2-piridilo y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de (fluoro)(etil)fenilo incluye 3-fluoro-4-etil-2-piridilo, 4-fluoro-3-etil-2-piridilo y similares.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Esta invención también se refiere a un método para tratar migraña en un animal mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de una composición farmacéutica que comprende un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y cafeína; con

(a) un compuesto de la fórmula:



(I)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; R^2 es $C(=L')R^3$ o SO_2R^4; **Y** es un enlace directo o alquileno C_{1-4}; **L** y **L'** son independientemente oxígeno o azufre;

Q se selecciona entre lo siguiente:

(Q-a) alquilo C_{1-6},

(Q-b) alquilo C_{1-4} sustituido con halo,

(Q-c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, hidroxi y halo,

(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, nitro, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, SO_2N-(alquilo C_{1-4})$_2$, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

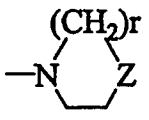
(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 [illegible] Fax: 91 319 3818
Intérprete Jurado del idioma inglés

amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5, y

(Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5;

R^3 es -OR^6, -NR^7R^8, $N(OR^1)R^7$ o un grupo de fórmula:



;

Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR^5;

R^4 es alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-OH, -NR^7R^8, fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} sustituido con halo;

R^5 es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

R^6 es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y nitro;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre lo siguiente:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino y di-(alquil C_{1-4})-amino,

(c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4},

(d) alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

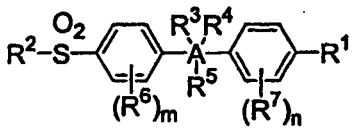
sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, y

(f) alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y CN;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4} tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y CN;

m es 0, 1 ó 2; **n** es 0, 1, 2 ó 3; y **r** es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:



(XX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XX se definen como sigue:

A es un heterociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, o un carbociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, en el que el 4-(sulfonil)-fenilo y el fenilo 4-sustituido en la fórmula (I) están unidos a átomos anulares del Anillo A adyacente a cada uno de los otros;

R^1 es arilo o heteroarilo, estando el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4} carbonilo, hidroxi, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando **A** es pirazol, R^1 sea heteroarilo;

R^2 es alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino o amino;

R^3, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4}, ciano, nitro, ciano-alquilo C_{1-4}, carboxi, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

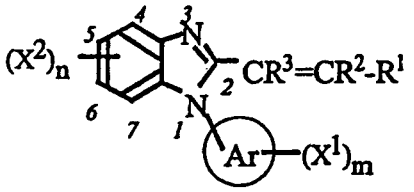
C_{1-4}-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo C_{1-4}, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxi-alquilo C_{1-4}, morfolino-carbonilo, alcoxi C_{1-4}-aminocarbonilo o alquil C_{1-4}-carbonilamino; o dos de **R^3**, **R^4** y **R^5** se toman junto con los átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7 miembros;

R^6 y **R^7** son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, hidroxil-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, hidroxi, amino-alquilo C_{1-4} y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-4}; y

m y **n** son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando **A** contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de **R^3**, **R^4** o **R^5** está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:



(XXX)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XXX se definen como sigue:

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y estando conectado dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del bencimidazol a través de un átomo de carbono del anillo de heteroarilo;

X^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-N-(alcanoil C_{1-4})-amino,

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado de idioma inglés

N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo;

X^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo;

R^1 se selecciona entre

hidrógeno;

alquilo C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

cicloalquenilo C_{4-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo; y

heteroarilo seleccionado entre

un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo; o

un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y

estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre X^1;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno;

halo;

alquilo C_{1-4};

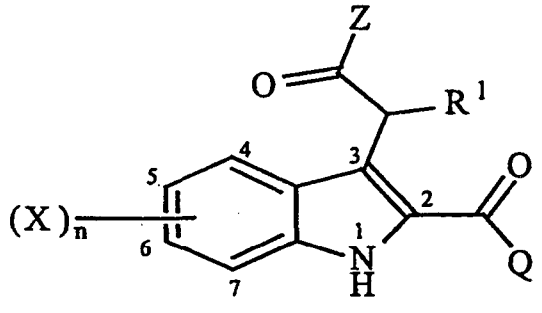
fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

o R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de cicloalquilo C_{3-7};

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(d) un compuesto de fórmula:

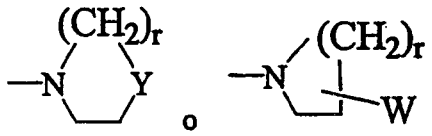


(XL)

Esther González García
e/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que las variables de la fórmula XL son las definidas a continuación:

Z es OH, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o un grupo de fórmula (II) o (III):



(II) (III)

donde **r** es 1, 2, 3 ó 4, **Y** es un enlace directo, O, S o NR_4, y **W** es OH o $-NR^2R^3$;

Q se selecciona entre lo siguiente:

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

(a-1) halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonil-amino y cicloalquilo C_{3-7},

(a-2) arilo u $-O-(CH_2)_n$-arilo, estando opcionalmente sustituido el arilo o el resto arilo con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros sustituido

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 3400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,

(c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;

(d) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C_{1-4}, halo y alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y

(e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo (a-1);

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, NH_2 o CN;

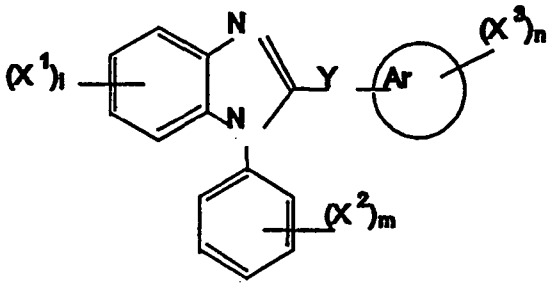
R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonil-amino y cicloalquilo C_{3-7}; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(e) un compuesto de la fórmula:

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés



(L)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde los compuestos de fórmula L se definen como sigue:

Ar es fenilo, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8} o heteroarilo que está conectado a **Y** a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

X^1 es H, halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, amino-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, di-alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, alcanoil C_{1-4}-amino, di-alcanoil C_{1-4}-amino, alquil C_{1-4}-alcanoil C_{1-4}-amino, alquil C_{1-4}-sulfonil-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4}-alquil-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4}-aminosulfonilo o di-alquil C_{1-4}-aminosulfonilo;

X^2 y X^3 son independientemente alquilo C_{1-4}, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, ciano, nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino;

Y es $-CR^1=CR^2-$ o $-C\equiv C-$, donde R^1 y R^2 son independientemente H, metilo, etilo o halo;

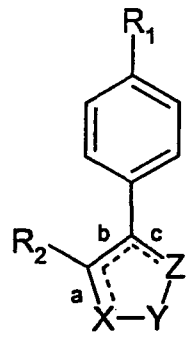
l es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m y **n** son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

Esther González García
c/o Elzaburu S. A.
Miguel Angel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

con la condición de que cuando **Ar** es fenilo; y **l, m** y **n** son 0, **Y** no sea -CH=CH-; y cuando **Ar** es fenilo; **l** y **m** son cero; **n** es 1; e **Y** es -CH=CH-, X^3 no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4}-amino o di-alquil C_{1-4}-amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula



(LX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que:

X-Y-Z- se selecciona del grupo formado por -C(O)-O-$CR^5(R^5)$- cuando el lado b es un doble enlace, y los lados a y c son enlaces sencillos; y

R^1 se selecciona del grupo formado por

(c) $S(O)_2CH_3$,

(d) $S(O)_2NH_2$,

R^2 se selecciona del grupo formado por

(e) alquilo C_{1-6},

(f) cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7,

(g) heteroarilo

(h) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono- o di-sustituido, en que el sustituyente se selecciona del grupo formado por

(14) hidrógeno,

(15) halo,

(16) alcoxi C_{1-6},

(17) alquil C_{1-6}-tio,

(18) CN,

(19) CF_3,

(20) alquilo C_{1-6},

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

(21) N_3,

(22) $-CO_2H$,

(23) $-CO_2$-alquilo C_{1-4},

(24) $-C(R^5)(R^6)-OH$,

(25) $-C(R^5)(R^6)$-O-alquilo C_{1-4}, y

(26) -alquil C_{1-6}-CO_2R^5;

R^5, R^5 y R^6 se seleccionan en cada caso independientemente del grupo formado por

(c) hidrógeno,

(d) alquilo C_{1-6},

o R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de carbonos monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;

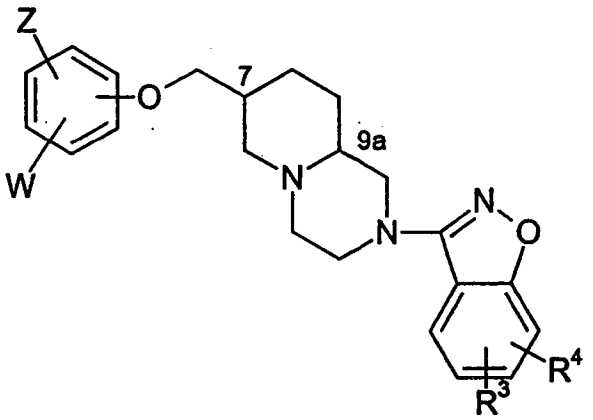
y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz para tratar migraña.

Esta invención también se refiere a un método para tratar migraña en un animal mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho animal mamífero un agonista del receptor $5HT_1$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cafeína y un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2) en cantidades que hagan eficaz la combinación de estos tres ingredientes activos en el tratamiento o la prevención de migraña.

Las realizaciones preferidas de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de migraña y métodos para tratar migraña, como se ha descrito anteriormente, en el que el agonista del receptor $5HT_1$ se selecciona entre eletriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano, almotriptano, avitriptano, frovatriptano, alniditano, zolmitriptano, LY 334370, LY 306258, BMS-180048 y BMS-181885.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de migraña y métodos para tratar migraña, como se ha descrito anteriormente, en el que el agonista del receptor $5HT_1$ es un compuesto de fórmula

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Angel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Traductor Jurado del idioma inglés



(I)

en la que R^3, R^4 y **Z** se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, halo (v.g., cloro, fluoro, bromo o yodo), alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, y alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, en que cada uno de los restos alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor;

W es -CH_2-O-alquilo C_{1-6}, en que el resto alquilo puede ser lineal o ramificado;

o **W** es -$CH_2NR^1R^2$, en que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} lineal o ramificado;

o R^1 y R^2, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico de cuatro miembros, saturado, o un anillo monocíclico de cinco a siete miembros, no aromático, saturado o insaturado, o un anillo bicíclico de siete a diez miembros, no aromático, saturado o insaturado, que puede contener opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno de NR^1R^2, donde dichos heteroátomos se seleccionan independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y donde uno a tres de los átomos de carbono del anillo, o uno de los átomos del nitrógeno del anillo, pueden estar opcional e independientemente sustituidos con alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, alquil C_{1-3} lineal o ramificado-cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi, amino, ciano, halo, aril-(alquilo C_{1-3} lineal o ramificado) o heteroaril-(alquilo C_{1-3} lineal o ramificado), donde dicho arilo se selecciona entre fenilo y naftilo y dicho heteroarilo se selecciona entre oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, triazolilo, tienilo, imidazolilo, pirazinilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, cinolinilo, piridinilo y pirimidinilo;

con la condición de que en cualquier anillo formado por NR^1R^2: (a) no pueda

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

existir más de un átomo de oxígeno anular; (b) no pueda existir ningún resto hidroxi, alcoxi, alcoxialquilo, ciano, amino o alquilamino unido directamente a ningún átomo de nitrógeno anular; y (c) ningún carbono anular que esté unido por doble enlace a otro carbono anular y no forme parte de un sistema de anillo aromático pueda estar unido a un átomo de oxígeno anular o átomo de nitrógeno anular;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de la invención

Las siguientes patentes y solicitudes de patentes ilustran agonistas de $5HT_1$ que se pueden utilizar, en combinación con cafeína y un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2) en las composiciones farmacéuticas y los métodos de esta invención, y se refieren a métodos para su preparación: Patente de EE.UU. 5.545.644, expedida el 13 de Agosto de 1996; Patente Europea 776.323, concedida el 11 de Febrero de 1998; Patente de EE.UU. 5.618.834, expedida el 8 de Abril de 1997; Solicitud de Patente Internacional PCT/EP98/04176, que designa a los Estados Unidos y se presentó el 1 de Julio de 1998; Patente Europea 503.440, concedida el 18 de Junio de 1998; Patente de EE.UU. 4.816.470, expedida el 28 de Marzo de 1989; Patente Japonesa 9.423.197, concedida el 30 de Marzo de 1994; Patente Canadiense 1.241.004, concedida el 23 de Agosto de 1988; Patente Europea 497.512, concedida el 24 de Septiembre de 1997; Patente de EE.UU. 5.300.506, expedida el 15 de Abril de 1994; Solicitud de Patente Europea 711.769, publicada el 15 de Mayo de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO 94/2460, publicada el 3 de Febrero de 1994; Patente de EE.UU. 5.541.180, expedida el 30 de Julio de 1996; Solicitud de Patente Europea 591.280, publicada el 13 de Abril de 1994; Patente europea 639.192, concedida el 15 de Mayo de 1996; Solicitud de Patente Europea 674.621, publicada el 4 de Octubre de 1995 y Patente Europea 486.666, concedida el 13 de Agosto de 1997. Las patentes y solicitudes de patentes anteriores se incorporan aquí íntegramente como referencias.

Las siguientes referencias están relacionadas con las propiedades farmacológicas de ciertos agonistas de $5HT_1$ mencionados anteriormente, que se emplean en realizaciones preferidas de esta invención: Robert y col., Cephalagia 18(6): 406, Julio/Agosto 1998; Marathe y col., Biopharm. Drug Dispos. 19(6): 381-94, Septiembre 1998; Saxena y col., Eur. J. Pharmacol. 351(3): 329-39, 26 de Junio de 1998; Goldstein y col., Cephalagia 18(6): 410, Julio/Agosto 1998; Buchan y col., Cephalagia 18(6): 410, Julio/Agosto 1998; Block y col., Cephalagia 18(6): 409-10,

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Julio/Agosto 1998; y Sheftell y col. Cephalagia 18(6): 403-4, Julio/Agosto 1998; Perry y col., Drugs (Nueva Zelanda) 55(6):889-922, Junio 1998; Bomhof y col., Cephalagia (Noruega) 18(1):33-7, Enero 1998; Klasson y col., Headaches (Estados Unidos) 37(10): 640-5, Nov./Dic. 1997; Goldstein y col., Cephalagia (Noruega) 16(7): 497-502, Noviembre 1996; Parsons y col., J. Cardiovasc. Pharmacol. (Estados Unidos) 32(2): 220-4, Agosto 1998; y Schoenen J., Curr. Opin. Neurol. 10(3): 237-43, Junio 1997. Estas citas bibliográficas se incorporan aquí íntegramente como referencias.

Las siguientes patentes y solicitudes de patentes ilustran inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) que se pueden utilizar, en combinación con un agonista de $5HT_1$ y cafeína, en las composiciones farmacéuticas y los métodos de esta invención, y se refieren a los métodos para su preparación: Patente de EE.UU. 5.817.700, expedida el 6 de Octubre de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO97/28121, publicada el 7 de Agosto de 1997; Patente de EE.UU. 5.767.291, expedida el 16 de Junio de 1998; Patente de EE.UU. 5.436.265, expedida el 25 de Julio de 1995; Patente de EE.UU. 5.474.995, expedida el 12 de Diciembre de 1995; Patente de EE.UU. 5.536.752, expedida el 16 de Julio de 1996; Patente de EE.UU. 5.550.142, expedida el 27 de Agosto de 1996; Patente de EE.UU. 5.604.260, expedida el 18 de Febrero de 1997; Patente de EE.UU. 5.698.584, expedida el 16 de Diciembre de 1997; Patente de EE.UU. 5.710.140, expedida el 20 de Enero de 1998; Patente de EE.UU. 5.840.746, expedida el 24 de Noviembre de 1998; Solicitud de Patente Británica 986430, presentada el 25 de Marzo de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO97/28120, publicado el 7 de Agosto de 1997; Solicitud de Patente Británica 9800689, presentada el 14 de Enero de 1998; Solicitud de Patente Británica 9800688, presentada el 14 de Enero de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO94/14977, publicada el 7 de Julio de 1994; Solicitud de Patente Internacional WO98/43966, publicada el 8 de Octubre de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/03484, publicada el 29 de Enero de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/41516, publicada el 24 de Septiembre de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/41511, publicada el 24 de Septiembre de 1998; Solicitud de Patente Británica 2.319.032, expedida el 13 de Mayo de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO96/37467, publicada el 28 de Noviembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/37469, publicada el 28 de Noviembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/36623, publicada el 21 de Noviembre

Esther González García
c/c Elzaburu S.A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO98/00416, publicada el 8 de Enero de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO97/44027, publicada el 27 de Noviembre de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/44028, publicada el 27 de Noviembre de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO 96/23786, publicada el 8 de Agosto de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO97/40012, publicada el 30 de Octubre de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO96/19469, publicada el 27 de Junio de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO97/36863, publicada el 9 de Octubre de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/14691, publicada el 24 de Abril de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/11701, publicada el 3 de Abril de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO96/13483, publicada el 9 de Mayo de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/37468, publicada el 28 de Noviembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/06840, publicada el 7 de Marzo de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO94/26731, publicada el 24 de Noviembre de 1994; Solicitud de Patente Internacional WO94/20480, publicada el 15 de Septiembre de 1994; Patente de EE.UU. 5.006.549, expedida el 9 de Abril de 1991; Patente de EE.UU. 4.800.211, expedida el 24 de Enero de 1989; Patente de EE.UU. 4.782.080, expedida el 1 de Noviembre de 1988; Patente de EE.UU. 4.720.503, expedida el 19 de Enero de 1988; Patente de EE.UU. 4.760.086, expedida el 26 de Julio de 1988; Patente de EE.UU. 5.068.248, expedida el 26 de Noviembre de 1991; Patente de EE.UU. 5.859.257, expedida el 12 de Enero de 1999; Solicitud de Patente Internacional WO98/47509, publicada el 29 de Octubre de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/47890, publicada el 29 de Octubre de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/43648, publicada el 8 de Octubre de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/25896, publicada el 18 de Junio de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/22101, publicada el 28 de Mayo de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/16227, publicada el 23 de Abril de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/06708, publicada el 19 de Febrero de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO97/38986, publicada el 23 de Octubre de 1997; Patente de EE.UU. 5.663.180, expedida el 2 de Septiembre de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/29776, publicada el 21 de Agosto de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/29775, publicada el 21 de Agosto de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/29774, publicada el 21 de Agosto de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/27181, publicada el 31 de Julio de 1997; Solicitud de Patente

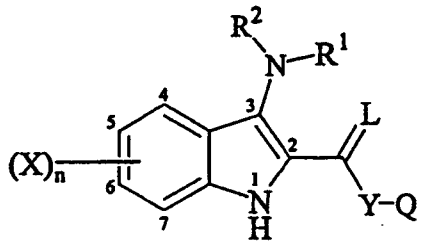
Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Internacional WO95/11883, publicada el 4 de Mayo de 1995; Solicitud de Patente Internacional WO97/14679, publicada el 24 de Abril de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/11704, publicada el 3 de Abril de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO96/41645, publicada el 27 de Diciembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/41626, publicada el 27 de Diciembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/41625, publicada el 27 de Diciembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/38442, publicada el 5 de Diciembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/38418, publicada el 5 de Diciembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/36617, publicada el 21 de Noviembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/24585, publicada el 15 de Agosto de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/24584, publicada el 15 de Agosto de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/16934, publicada el 6 de Junio de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/03385, publicada el 8 de Febrero de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/12703, publicada el 2 de Mayo de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/09304, publicada el 28 de Marzo de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/09293, publicada el 28 de Marzo de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/03392, publicada el 8 de Febrero de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/03388, publicada el 8 de Febrero de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/03387, publicada el 8 de Febrero de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/02515, publicada el 1 de Febrero de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/02486, publicada el 1 de Febrero de 1996; Patente de EE.UU. 5.476.944, expedida el 19 de Diciembre de 1995; Solicitud de Patente Internacional WO95/30652, publicada el 16 de Noviembre de 1995; Patente de EE.UU. 5.451.604, publicada el 19 de Septiembre de 1995; Solicitud de Patente Internacional WO95/21817, publicada el 17 de Agosto de 1995; Solicitud de Patente Internacional WO95/21197, publicada el 10 de Agosto de 1995; Solicitud de Patente Internacional WO95/15315, publicada el 8 de Junio de 1995; Patente de EE.UU. 5.504.215, expedida el 2 de Abril de 1996; Patente de EE.UU. 5.508.426, expedida el 16 de Abril de 1996; Patente de EE.UU. 5.516.907, expedida el 14 de Mayo de 1996; Patente de EE.UU. 5.521.207, expedida el 28 de Mayo de 1998; Patente de EE.UU. 5.753.688, expedida el 19 de Mayo de 1998; Patente de EE.UU. 5.760.068, expedida el 2 de Junio de 1998; Patente de EE.UU. 5.420.343, expedida el 30 de Mayo de 1995; Solicitud de Patente Internacional WO95/30656, publicada el 16 de Noviembre de 1995; Patente de EE.UU.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

5.393.790, expedida el 28 de Febrero de 1995; y Solicitud de Patente Internacional WO94/27980, publicada el 8 de Febrero de 1994. Las patentes y solicitudes de patentes anteriores se incorporan aquí íntegramente como referencias.

Un compuesto de fórmula general (I) se puede preparar por cualquier procedimiento de síntesis aplicable a compuestos de estructura relacionada, conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos que se describen aquí en lo sucesivo son ilustrativos de la invención en la que, salvo indicación específica en contrario, **L, Q, X, Y, R^1, R^2** y **n** son como se han definido aquí anteriormente.

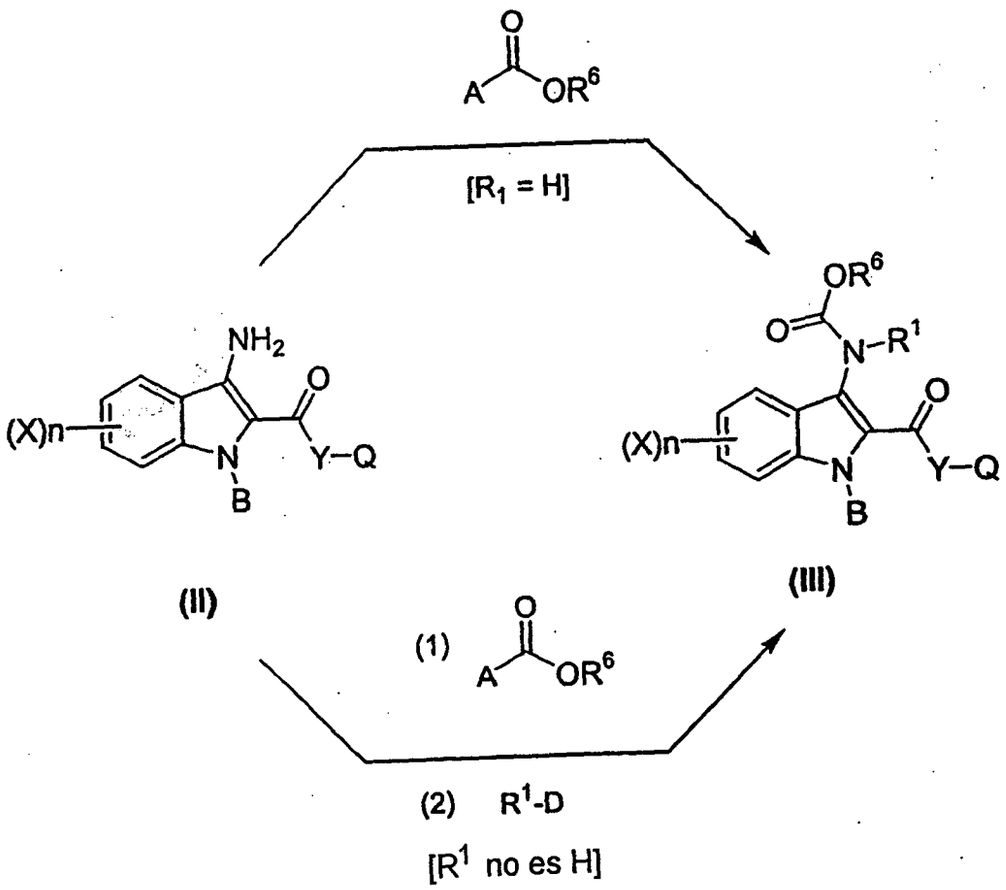


(I)

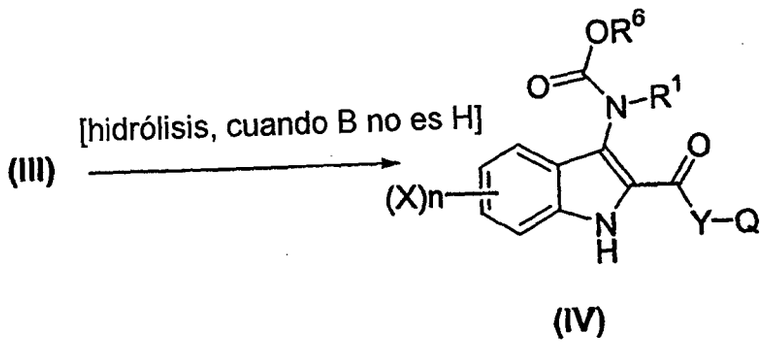
En una realización, un compuesto de fórmula (IV) se prepara de acuerdo con las etapas de reacción representadas en el Esquema 1.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Angel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

MÉTODO A



MÉTODO B



Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

ESQUEMA 1

En el Esquema 1, **B** es hidrógeno o un grupo protector adecuado, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo, fenilsulfonilo o p-toluenosulfonilo, o similares. El grupo R^1, R^6, **X**, **Y**, **Q** y **n** son como se han definido aquí en lo que antecede.

Por ejemplo, en el Método A o en la Etapa 1 del Método B, un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $R^6OC(O)$-A, en la que **A** se define de manera que el compuesto de fórmula $R^6OC(O)$-A sea, por ejemplo, un cloruro de ácido carboxílico, un ácido carboxílico, un éster de ácido carboxílico, un anhídrido de ácido carboxílico, o similares. En el presente ejemplo, cuando un compuesto de fórmula $R^6OC(O)$-A es, por ejemplo, un cloruro de ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico, los agentes reaccionantes se pueden calentar juntos en ausencia o presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, 1,2-dicloroetano, o similares. Preferiblemente, la reacción se efectúa en presencia de una base. Una base preferida se selecciona entre, pero sin limitarse a ellas, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, o mezclas de ellos. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 150°C, pero si es necesario se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. Los tiempos de reacción son, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

Alternativamente, cuando un compuesto de fórmula $R^6OC(O)$-A es, por ejemplo, un ácido carboxílico, la amida intermedia obtenida a partir de, o bien el Método A, o la Etapa 1 del Método B, puede prepararse fácilmente tratando el ácido carboxílico requerido con un compuesto de fórmula (II) en presencia de un reactivo

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

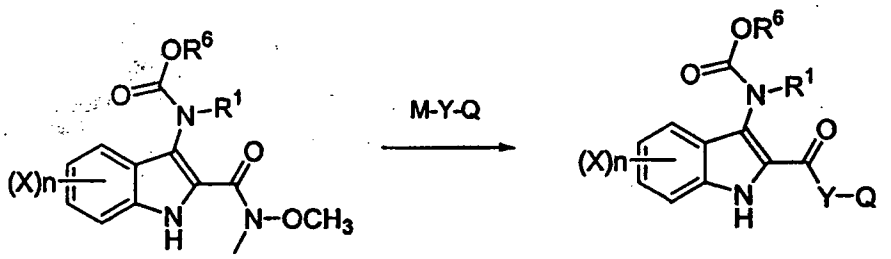
de acoplamiento tal como, pero sin limitarse a ellos, 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), N,N'-diciclohexilcarbodiimidazol (DCC), carbonildiimidazol, éter dietílico de ácido cianofosfónico, o similares. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetona, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano o piridina. O, por ejemplo, en condiciones de reacción de tipo Mitsunobu. Un reactivo condensante adecuado en la reacción de Mitsunobu es un azodicarboxilato de di-alquilo C_{1-4} en presencia de una triarilfosfina, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo en presencia de trifenilfosfina. Los disolventes de elección inertes a la reacción incluyen tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida, benceno, tolueno, o similares. Preferiblemente, la temperatura de reacción está en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, v.g., 0 a 100°C, pero si es necesario se pueden adoptar temperaturas más bajas o más altas. Los tiempos de reacción son, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más largos o más cortos.

En la Etapa 2 del Método B, la amida intermedia (el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido aquí anteriormente) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R^1-D donde **D** se selecciona a partir de un grupo desplazable adecuado, por ejemplo, un grupo halo o sulfoniloxi, por ejemplo, un grupo fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi. Preferiblemente, la presente reacción se efectúa en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como, pero sin limitarse a ella, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano o piridina. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -100 a 250°C, habitualmente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Cuando el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido aquí anteriormente, el grupo B se puede eliminar por diversos procedimientos clásicos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, véase "Protection of the Amino Group", in *Protective Groups in Organic Synthesis,* 2ª edición T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Ed. John Wiley and Sons, Inc. 1991, págs. 309-405).

Un compuesto de fórmula (IV) también se puede preparar de acuerdo con la etapa de reacción representada en el Esquema 2.



(V) (IV)

ESQUEMA 2

En el Esquema 2, **X, Y, Q, R^1, R^6** y **n** son como se han definido aquí en lo que antecede. El compuesto de fórmula (V) (amida) se utiliza con fines ilustrativos exclusivamente y no pretende limitar el alcance de la presente invención. Así, por ejemplo, un compuesto de fórmula (V) se trata con un compuesto de fórmula M-Y-Q en un disolvente inerte a la reacción. En un compuesto de fórmula M-Y-Q, **M** se define de manera que el compuesto de fórmula M-Y-Q sea, por ejemplo, el correspondiente reactivo de Grignard o de metal alcalino, por ejemplo, **M** puede ser cloruro de magnesio (Q-Y-MgCl), bromuro de magnesio (Q-Y-MgBr) o yoduro de magnesio (Q-Y-MgI), litio (Q-Y-Li), potasio (Q-Y-K) o sodio (Q-Y-Na). Los reactivos adecuados de Grignard o metal alcalino se pueden preparar directamente, *in situ*, antes de utilizarlos a partir de los materiales de partida apropiados por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, benceno, tolueno, hexano o ciclohexano, o mezclas de ellos. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -100 a 150°C, habitualmente en el intervalo de -70°C a la temperatura de reflujo del

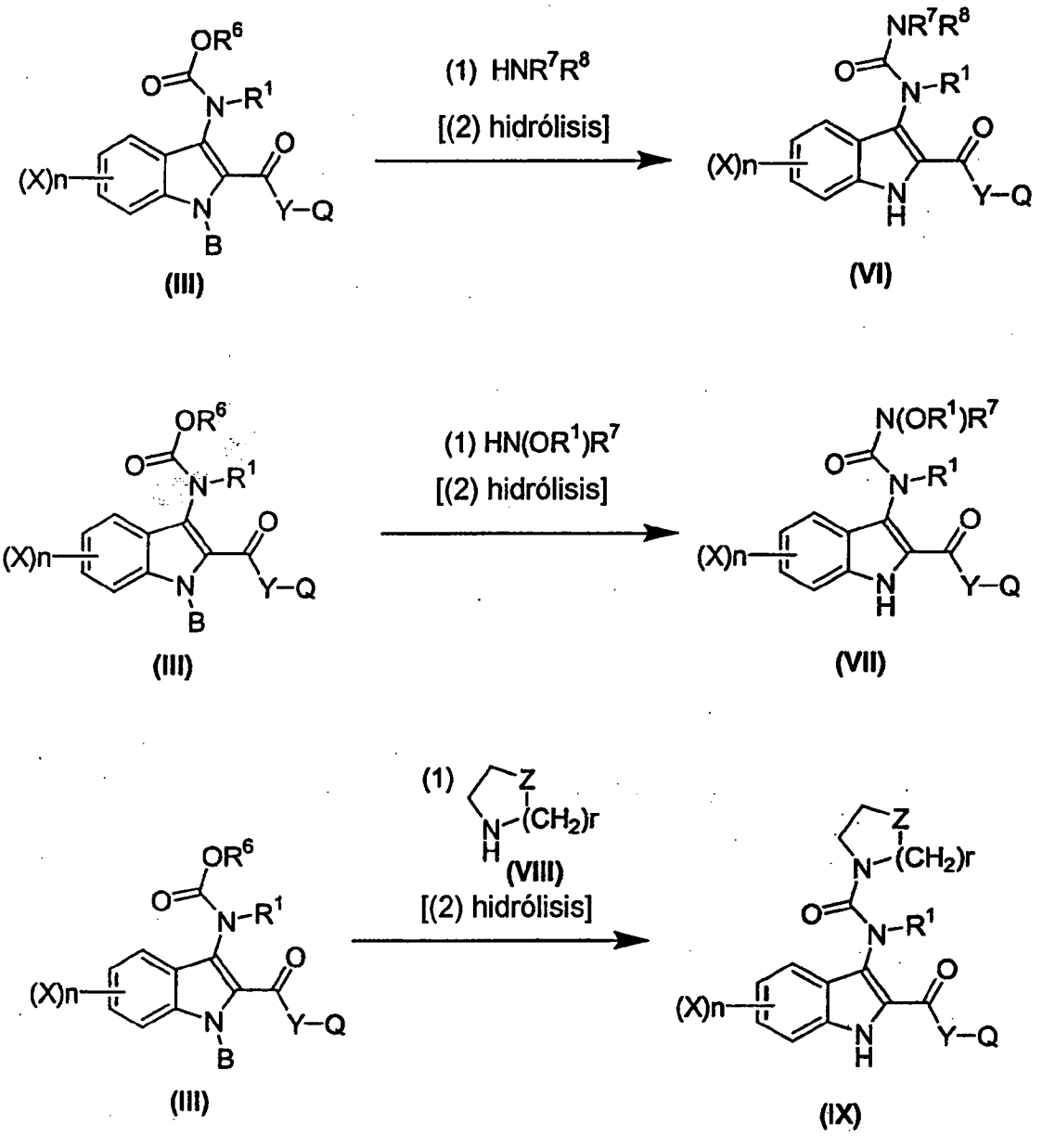
Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

disolvente, preferiblemente de -40°C a temperatura ambiente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

El compuesto de fórmula (V) es fácilmente accesible por métodos sintéticos convencionales conocidos por los expertos en la técnica y que se describen adecuadamente dentro de los ejemplos no limitantes adjuntos.

En otra realización, se preparan compuestos de fórmula (VI), compuestos de fórmula (VII) y compuestos de fórmula (IX), en las que R^1, R^6, R^7, R^8, **X**, **Y**, **Q**, **n** y **r** son como se han definido aquí en lo que antecede, **B** es un grupo protector adecuado como se ha definido aquí en lo que antecede, de acuerdo con las etapas de reacción representadas en el Esquema 3.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés



ESQUEMA 3

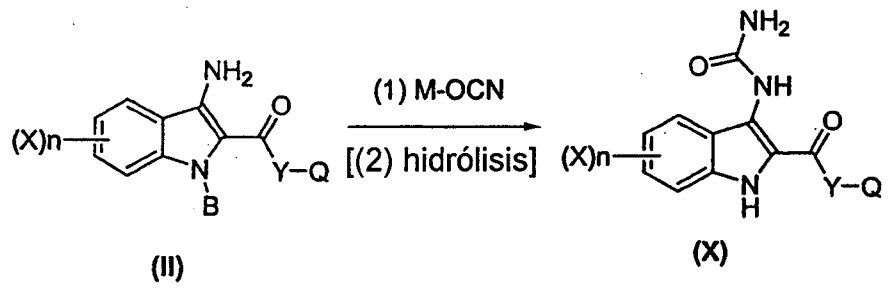
Por ejemplo, un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula HNR^7R^8, un compuesto de fórmula $HN(OR^1)R^7$, o un compuesto de fórmula (VIII). Los agentes reaccionantes se pueden calentar juntos en ausencia o presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, 1,2-dicloroetano, diclorometano, acetonitrilo, dioxano, N,N-dimetilformamida, o similares. Si es necesario, la reacción se efectúa en presencia de una base. Una base preferida se selecciona entre, pero sin limitarse

Esther González García
c/o Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Traductor Jurado del idioma inglés

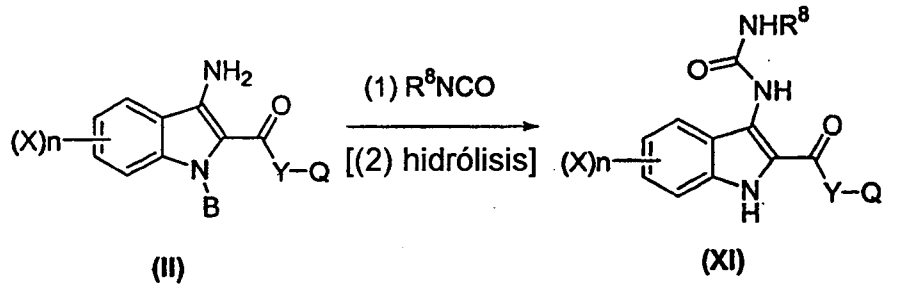
a ellas, un hidróxido o carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilamino-piridina en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano o mezclas de ellos. Por lo general, las temperaturas de reacción están en el intervalo de -100 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 150°C, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. Los tiempos de reacción, en general, son de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

Cuando el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido aquí anteriormente, si es necesario, el grupo B se puede eliminar por diversos procedimientos clásicos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, véase "Protection of the Amino Group", in *Protective Groups in Organic Synthesis,* 2ª edición T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Ed. John Wiley and Sons, Inc. 1991, págs. 309-405).

En otra realización, se preparan compuestos de fórmula (X) y compuestos de fórmula (XI), en las que R^8, **X**, **Y**, **Q** y **n** son como se han definido aquí en lo que antecede, **B** es un grupo protector adecuado como se ha definido aquí en lo que antecede, de acuerdo con las etapas de reacción representadas en el Esquema 4.



(II) (X)



(II) (XI)

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ESQUEMA 4

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula M-OCN, o un compuesto de fórmula R^8NCO. En un compuesto de fórmula M-OCN, **M** se define de manera que el compuesto de fórmula M-OCN sea, por ejemplo, el correspondiente reactivo de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, **M** puede ser sodio o potasio.

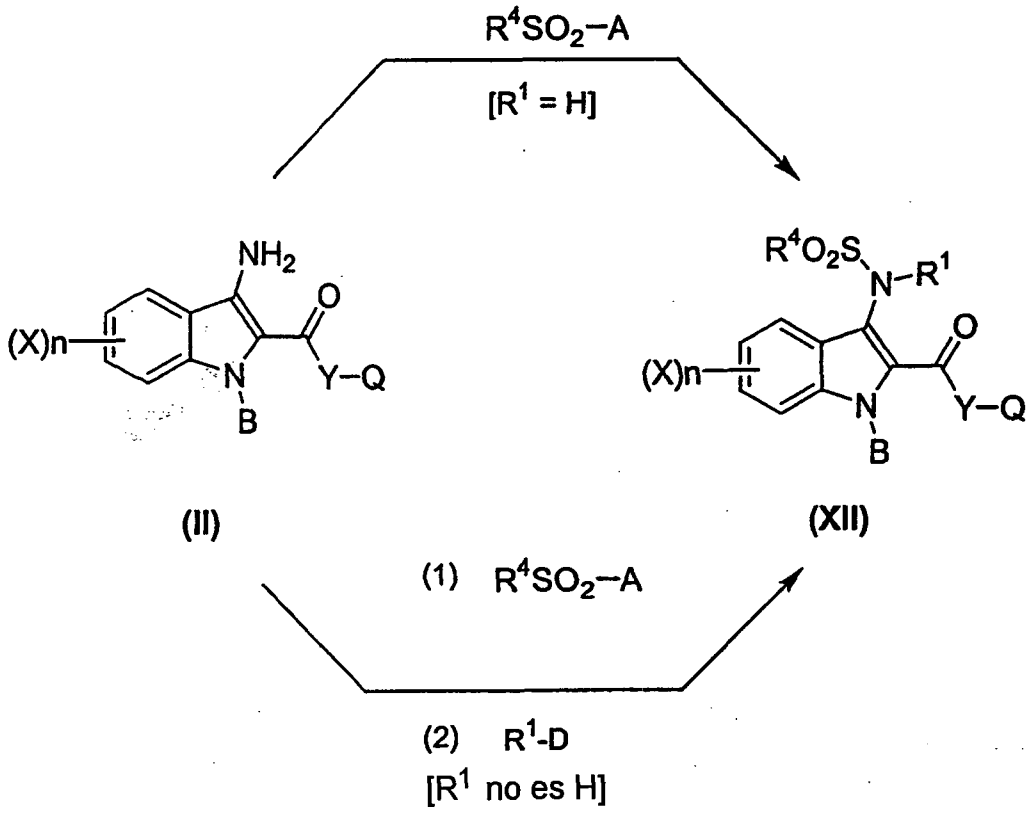
Los agentes reaccionantes se pueden calentar juntos en ausencia o presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, 1,2-dicloroetano, diclorometano, o similares. En general, las temperaturas de reacción están en el intervalo de -100 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 150°C, pero si es necesario se pueden emplear temperaturas de reacción más bajas o más altas. Los tiempos de reacción son, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

Cuando el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido aquí anteriormente, si es necesario, el grupo B se puede eliminar por diversos procedimientos clásicos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, véase "Protection of the Amino Group", in *Protective Groups in Organic Synthesis,* 2ª edición T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Ed. John Wiley and Sons, Inc. 1991, págs. 309-405).

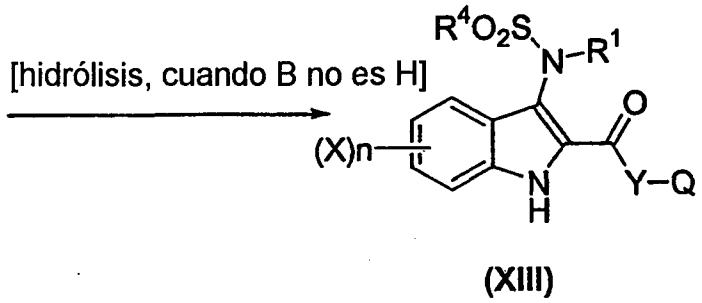
En otra realización, se prepara un compuesto de fórmula (XIII) de acuerdo con las etapas de reacción representadas en el Esquema 5.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

MÉTODO A



MÉTODO B



(XIII)

ESQUEMA 5

En el Esquema 5, **B** es hidrógeno o un grupo protector adecuado, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), o benciloxicarbonilo, o similares. El grupo **Q**, **X**, R^1 y **n** son como se han definido aquí en lo que antecede.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Por ejemplo, en el Método A o en la Etapa 1 del Método B, un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R^4SO_2-A en la que **A** se define de manera que el compuesto de fórmula R^4SO_2-A sea, por ejemplo, un cloruro de ácido sulfónico, un anhídrido de ácido sulfónico, o similares. En el presente ejemplo, cuando un compuesto de fórmula R^4SO_2-A es, por ejemplo, un cloruro de ácido sulfónico, los agentes reaccionantes se pueden calentar juntos en ausencia o presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, 1,2-dicloroetano, o similares. Preferiblemente, la reacción se efectúa en presencia de una base. Una base preferida se selecciona entre, pero sin limitarse a ellas, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, o mezclas de ellos. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 150°C, pero si es necesario se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. Los tiempos de reacción son, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. En las condiciones de reacción descritas aquí anteriormente, se puede aislar el indol intermedio, o bien como el sulfonilamino-compuesto intermedio monosustituido, o como el sulfonilamino-compuesto intermedio disustituido, o mezclas de ellos, y por tanto se utiliza preferiblemente en la siguiente etapa sin aislamiento.

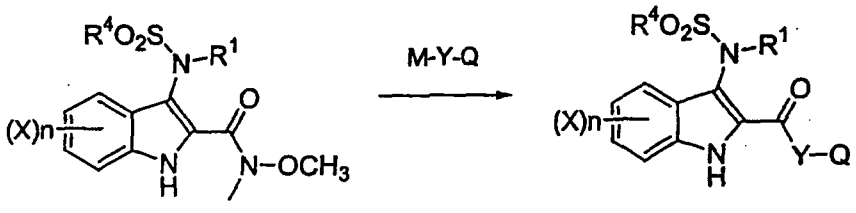
En la Etapa 2 del Método B, la amida intermedia (el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido aquí anteriormente) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R^1-D donde **D** se selecciona a partir de un grupo desplazable adecuado, por ejemplo, un grupo halo o sulfoniloxi, por ejemplo, un grupo fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi. Preferiblemente, la presente reacción se efectúa en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un alcóxido, carbonato o hidruro de

Esther González García
e/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

metal alcalino o alcalinotérreo, tal como, pero sin limitarse a ella, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano o piridina. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -100 a 250°C, habitualmente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

Cuando el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido aquí anteriormente, el grupo B se puede eliminar por diversos procedimientos clásicos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, véase "Protection of the Amino Group", in *Protective Groups in Organic Synthesis,* 2ª edición T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Ed. John Wiley and Sons, Inc. 1991, págs. 309-405). En estas condiciones de reacción, ocurre simultáneamente la fácil escisión de uno de los grupos sulfonilo del sulfonilamino-compuesto intermedio di-sustituido.

Un compuesto de fórmula (XIII) también se puede preparar de acuerdo con la etapa de reacción representada en el Esquema 6.



(XIV) (XIII)

ESQUEMA 6

En el Esquema 6, **X**, **Q**, R^1, R^4 y **n** son como se han definido aquí en lo que antecede. El compuesto de fórmula (XIV) (amida) se utiliza con fines ilustrativos exclusivamente y no pretende limitar el alcance de la presente invención. Así, por ejemplo, un compuesto de fórmula (XIV) se trata con un compuesto de fórmula M-Y-Q en un disolvente inerte a la reacción. En un compuesto de fórmula M-Y-Q, **M** se

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

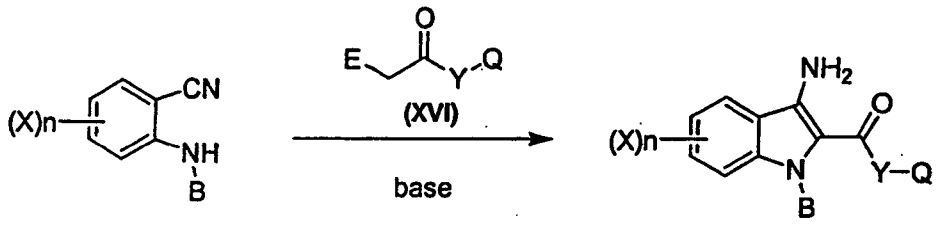
define de manera que el compuesto de fórmula M-Y-Q sea, por ejemplo, el correspondiente reactivo de Grignard o de metal alcalino, por ejemplo, **M** puede ser cloruro de magnesio (Q-Y-MgCl), bromuro de magnesio (Q-Y-MgBr) o yoduro de magnesio (Q-Y-MgI), litio (Q-Y-Li), potasio (Q-Y-K) o sodio (Q-Y-Na). Los reactivos adecuados de Grignard o metal alcalino se pueden preparar directamente, *in situ*, antes de utilizarlos a partir de los materiales de partida apropiados por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, benceno, tolueno, hexano o ciclohexano, o mezclas de ellos. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -100 a 150°C, habitualmente en el intervalo de -70°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de -40°C a temperatura ambiente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

El compuesto de fórmula (XIV) es fácilmente accesible por métodos sintéticos convencionales conocidos por los expertos en la técnica y que se describen adecuadamente dentro de los ejemplos no limitantes adjuntos.

Un compuesto de fórmula (II) se puede preparar por diversos procedimientos sintéticos conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos que se describen aquí en lo sucesivo son ilustrativos y no pretenden limitar en absoluto el alcance de la invención.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II), en el que **B, X, Y, Q** y **n** son como se han definido aquí en lo que antecede, es fácilmente accesible a partir del 2-aminobenzonitrilo (XV) apropiado como se ilustra en el Esquema 7 (por ejemplo, véase, E.E. García, L.E. Benjamin y R. Ian Fryer, *H. Heterocycl. Chem.*, 10, 51 (1973)).

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés



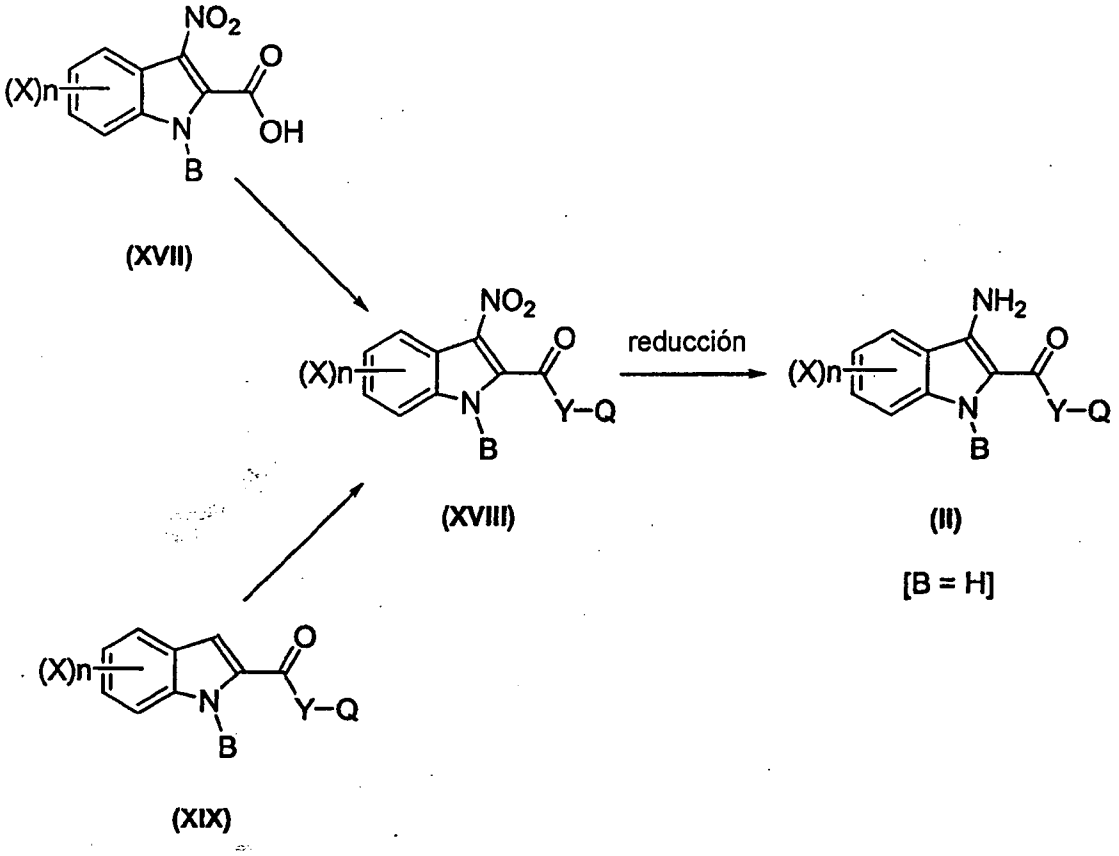
(XV) (II)

ESQUEMA 7

Así, el 2-aminobenzonitrilo (XV) requerido se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XVI), en la que **Y** y **Q** son como se han definido aqueí en lo que antecede y **E** es halo, preferiblemente, yodo, bromo o cloro, en presencia de una base adecuada. Una base adecuada es, por ejemplo, un alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como, pero sin limitarse a ellos, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano o tetrahidrofurano. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40 a 250°C, habitualmente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más altas o más bajas. El tiempo de reacción es, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (II), en la que X, Y, Q y n son como se han definido aquí en lo que antecede y B es hidrógeno, se puede preparar de acuerdo con las etapas de reacción representadas en el Esquema 8.

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax : 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés



ESQUEMA 8

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar a partir del nitro-compuesto requerido de fórmula (XVIII) por reducción en presencia de un agente reductor adecuado por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, cloruro de estaño (II) en etanol (F. D. Bellamy y K. Ou, *Tetrahedron Lett.*, 25, 839 (1984)), hierro-cloruro de amonio en etanol acuoso (K. Ramadas y N. Srinivassan, *Synth. Commun.*, 22, 3.189 (1992)), o polvo de zinc o hierro en ácido acético (E. Wertheim, *Org. Synth. Coll. Vol. 2*, 160 (1943)), o por hidrogenólisis catalítica. Las catálisis preferidas son, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal o níquel Raney (C. F. H. Allen y J. Vanallan, *Org. Synth. Coll.* Vol. 3, 63 (1955)). El nitro-compuesto de fórmula (XVIII) es fácilmente accesible por métodos sintéticos convencionales conocidos por los expertos en la técnica y que están descritos adecuadamente dentro de los ejemplos no limitantes adjuntos.

El material de partida de las fórmulas en las síntesis generales mencionadas anteriormente puede obtenerse por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. La preparación de tales materiales de partida está descrita

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 709 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

dentro de los ejemplos no limitantes adjuntos que se proporcionan exclusivamente con fines de ilustración. Alternativamente, los materiales de partida requeridos se pueden obtener por procedimientos análogos a los descritos aquí en lo sucesivo, o modificaciones de los mismos.

Los productos que se obtienen en las síntesis generales mencionadas anteriormente e ilustradas en los ejemplos experimentales descritos aquí en lo sucesivo se pueden aislar por métodos clásicos y se pueden purificar por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, tales como destilación, cristalización o técnicas cromatográficas.

Ciertos compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos y son capaces de existir en diversas formas estereoisómeras. La presente invención contempla todos estos estereómeros posibles así como sus formas enantioméricamente puras, racémicas y resueltas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ciertos compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de adición de ácidos con ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son las que forman sales de adición de ácido no tóxicas, tales como, pero sin limitarse a ellas, las sales de hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato o bisulfato, acetato, benzoato, besilato, citrato, fumarato, glucuronato, hipurato, lactato, tartrato, sacarato, succinato, maleato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, fosfato y pamoato (es decir, 4,4'-metilen-bis-(3-hidroxi-2-naftoato)). Las sales con ácidos, farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar por técnicas convencionales.

Ciertos compuestos de la presente invención son capaces de formar cationes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los cationes no tóxicos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por técnicas convencionales, por ejemplo, poniendo en contacto dicho compuesto con una cantidad estequiométrica de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino o alcalinotérreo apropiado (sodio, potasio, calcio y magnesio) en agua o un disolvente orgánico apropiado tal como etanol, isopropanol, mezclas de ellos, o similares.

También se incluyen dentro del alcance de esta invención los bioprecursores (también denominados profármacos) de los compuestos de fórmula (I). Un bioprecursor de un compuesto de la fórmula (I) es un derivado químico del mismo que se retroconvierte fácilmente en el compuesto de origen de fórmula (I) en sistemas biológicos. En particular, un bioprecursor de un compuesto de fórmula (I) se

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Traductor Jurado del idioma inglés

retroconvierte en el compuesto de origen de fórmula (I) después de que el bioprecursor ha sido administrado al sujeto mamífero, por ejemplo un ser humano, y absorbido por su organismo. Cuando los compuestos de fórmula (I) de esta invención pueden formar solvatos tales como hidratos, dichos solvatos están incluidos dentro del alcance de esta invención.

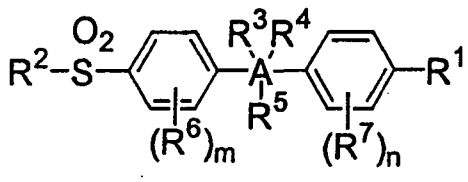
Un ejemplo de profármaco del compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I), en la que la 1ª posición del anillo de indol está sustituida con un grupo seleccionado entre hidroximetilo, -C(O)-alquilo C_{1-4}, -C(O)-(NH_2)CH-(alquilo C_{1-4}), -C(O)-fenilo, -CH_2NHC(O)-arilo, -CH_2-alquil C_{1-4}-O-C(O)-alquilo C_{1-4}, -alquil C_{1-4}-piridilo, -C(O)CH_2NR_2 y -CH_2N-(alquilo C_{1-4})$_2$.

Otro ejemplo de profármaco del compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I), en la que el grupo carboxilo está sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-4}, -CH_2-alquil C_{1-4}-O-C(O)-alquilo C_{1-4}, -CH_2-alquil C_{1-4}-O-C(O)-N-(alquilo C_{1-4})$_2$, -CH_2C(O)-N-(alquilo C_{1-4})$_2$, -CH_2-alquil C_{1-4}-O-C(O)-O-alquilo C_{1-4}, etil-OH y -CH_2CO_2H.

Los compuestos de fórmula general (XX) se pueden preparar por diversas rutas sintéticas. Los siguientes ejemplos representativos descritos aquí en lo sucesivo son ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención en absoluto. Salvo indicación en contrario, **A**, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son como se han definido aquí en lo que antecede.

1) Síntesis del Compuesto (XX) por formación del anillo A.

El Compuesto (I) se puede sintetizar por diversos métodos de formación del anillo A.



(I)

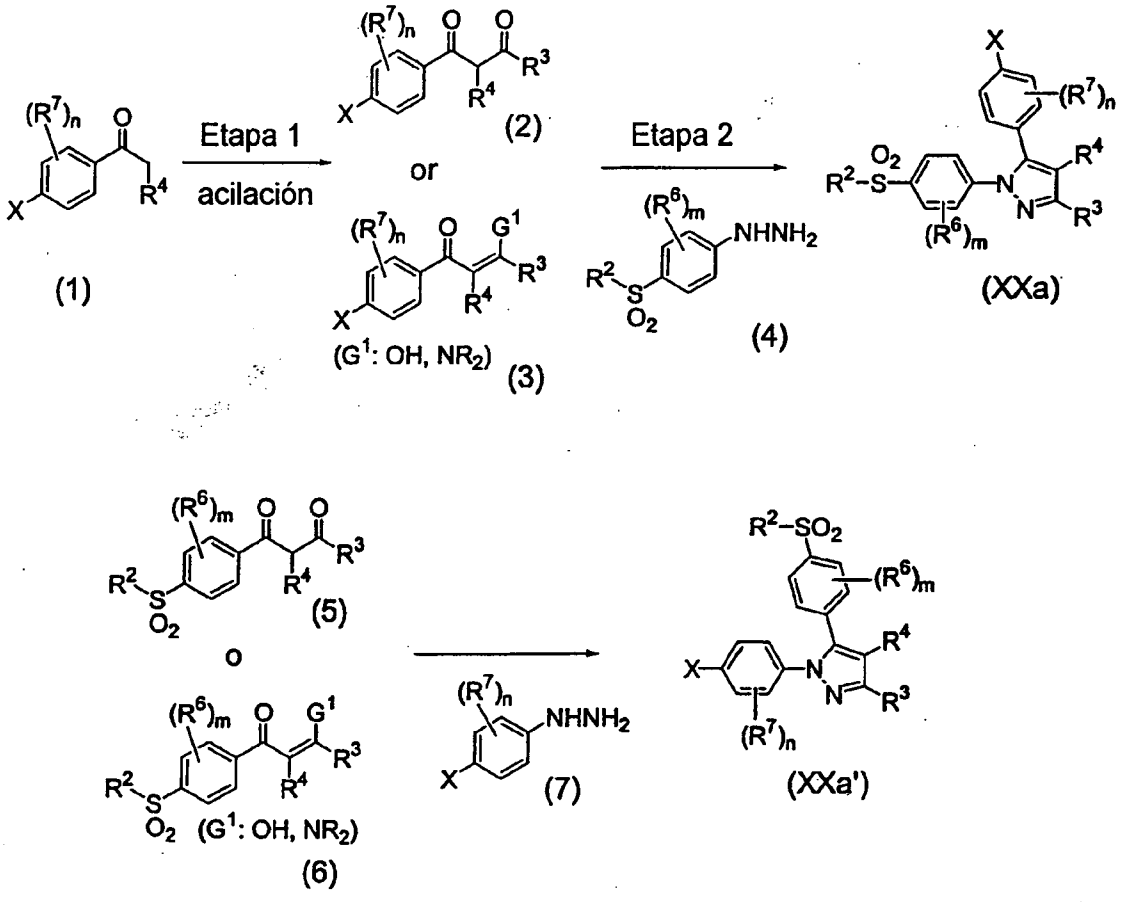
Pirazol:

Cuando A es un anillo de pirazol, el pirazol (Ia) se puede preparar a partir de una 1,3-dicetona apropiada o sus equivalentes (2 ó 3) y fenilhidrazina (4), como se indica en el Esquema 9.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

61

ESQUEMA 9



En la Etapa 1, la cetona (1) se trata con una base (v.g., NaOMe, NaH y Me_3Si_2NLi, preferiblemente NaOMe, donde Me representa metilo) y un reactivo acilante (v.g., éster o equivalente de éster tal como acilimidazol, dialquilamida y dialquilacetal), en un disolvente tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, metanol, diclorometano y metil terc-butil éter, para formar la 1,3-dicetona (2) o el equivalente de 1,3-dicetona (3) (G^1 es OH o NR_2: **R** = alquilo C_{1-4}). **X** en el Esquema I es R^1, cloro, bromo u OH.

En la Etapa 2, la 1,3-dicetona (2) o el equivalente de 1,3-dicetona (3) se trata con la sal (tal como hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato y oxalato) o la base libre del derivado de hidrazina (4) en un disolvente prótico anhidro tal como etanol o ácido acético a temperatura de reflujo durante 2 a 20 horas para producir el compuesto de pirazol (XXa).

Los materiales de partida (1), o bien están disponibles en el mercado, o se

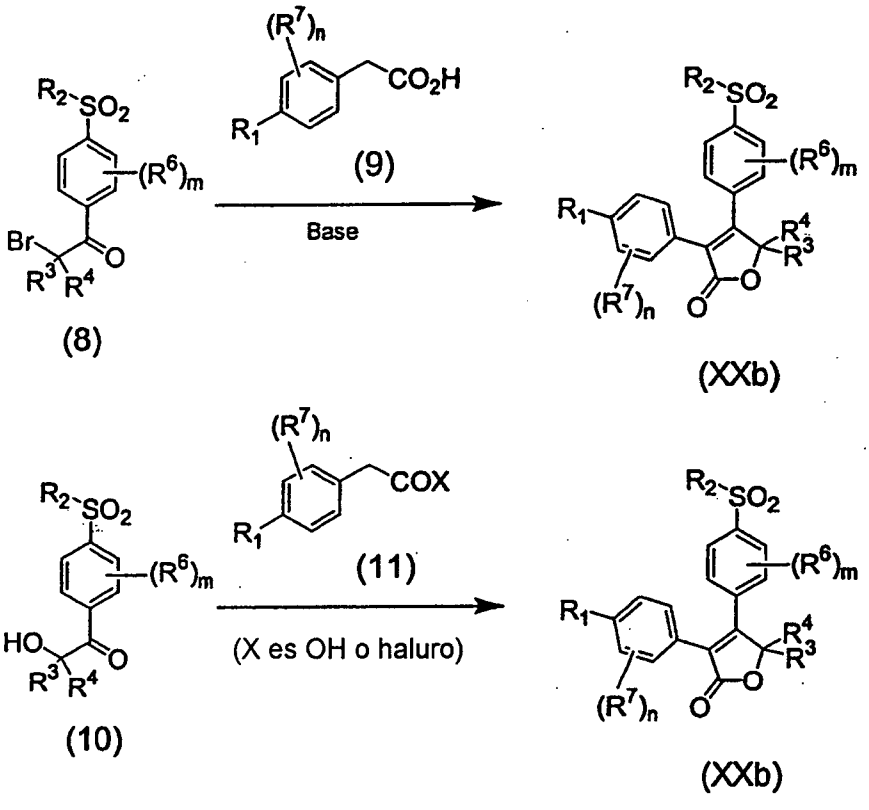
Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

pueden preparar por el método descrito en *Aust. J. Chem.*, 1977, *30*, 229 y *Heterocycles*, 1990, *31*, 1951 y que se incorporan como referencias. El pirazol regioisomérico (XXa') también se puede preparar a partir de la correspondiente 1,3-dicetona (5) o equivalente de 1,3-dicetona (6) y fenilhidrazina (7), que es bien conocida en la técnica.

Furanona:

La furanona (XXb) se puede preparar a partir de aril-bromometil-cetona (8) y ácido arilacético (9).

ESQUEMA 10



Como se indica en el Esquema 10, una aril-bromometil-cetona apropiadamente sustituida (8) se hace reaccionar con un ácido arilacético apropiadamente sustituido (9) en un disolvente tal como acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetoxietano y éter dietílico en presencia de una base tal como trietilamina y diisopropiletilamina y después se trata con 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) para dar la furanona (XXb). La *α*-bromometilcetona (8) se puede obtener fácilmente por halogenación de

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

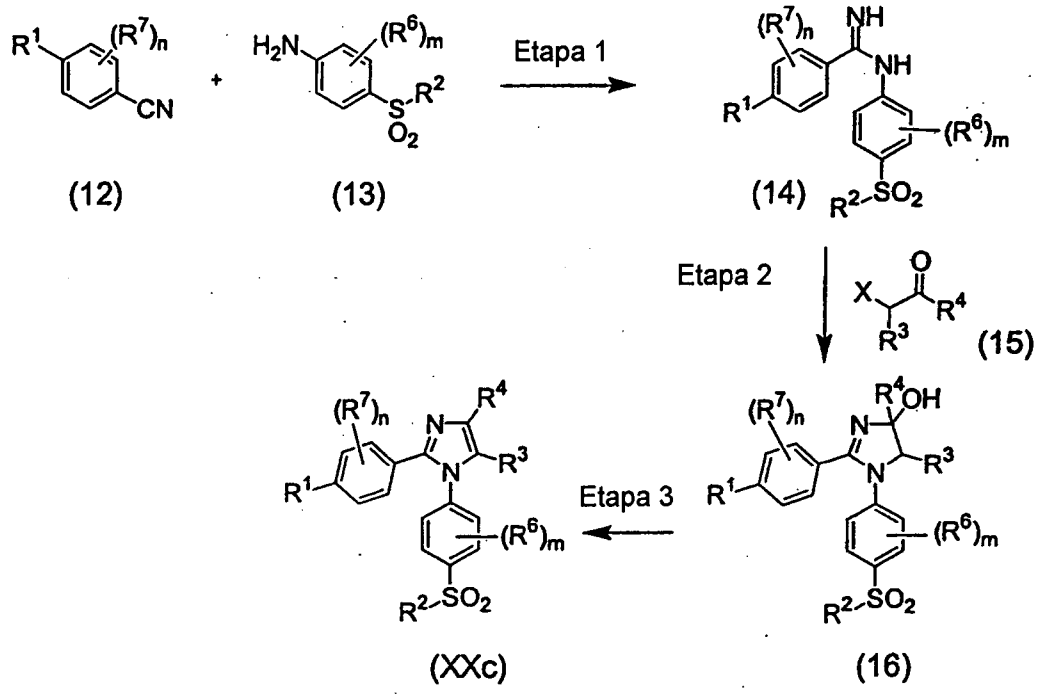
la acetofenona correspondiente, que es bien conocida en la técnica.

La furanona (XXb) también se puede preparar por reacción de α-hidroxicetona (10) con (11) (X = OH) en presencia de reactivo copulante tal como 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)-carbodiimida y meto-p-toluenosulfonato, y tratamiento adicional con una base tal como DBU.

Imidazol:

El imidazol (XXc) se puede preparar por reacción de amidina (14) y α-halocetona (15) seguida por deshidratación como se indica en el Esquema 11.

ESQUEMA 11



En la Etapa 1, la reacción del nitrilo sustituido (12) con la fenilamina primaria (13) en presencia de reactivos de alquilaluminio tales como trimetilaluminio, trietilaluminio, cloruro de dietilaluminio o cloruro de dietilaluminio en presencia de disolventes inertes tales como tolueno, benceno y xileno, da la amidina (14).

En la Etapa 2, la reacción de la amidina (14) con la α-halocetona (15) (donde X es bromo o cloro) en presencia de una base, tal como bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio y bicarbonato de potasio, o aminas terciarias estéricamente impedidas tales como N,N'-diisopropiletilamina en presencia

Esther González García
e/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

de disolventes inertes tales como isopropanol, acetona y dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C durante 30 min a 2 días, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C durante 30 min a 8 horas, da el 4,5-dihidroimidazol (16).

El 4,5-dihidroimidazol (16) obtenido se puede deshidratar en presencia de un catalizador ácido tal como ácido 4-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácidos minerales (tales como ácido clorhídrico) para formar el imidazol 1,2-disustituido (XXc) de esta invención (Etapa 3). Un disolvente adecuado para esta etapa de deshidratación es, v.g., tolueno, xileno o benceno. Un compuesto de fórmula (XXc) en el que R^2 es amino se puede preparar utilizando un compuesto de fórmula (XXc) en el que R^2 es metilo, por ejemplo por el método de Huang (*Tetrahedron Lett.*, 1994, *35*, 7.201.).

En algunos casos, el intermedio (16) no se puede aislar fácilmente. La reacción, en las condiciones descritas anteriormente, procede para dar el imidazol (XXc) directamente.

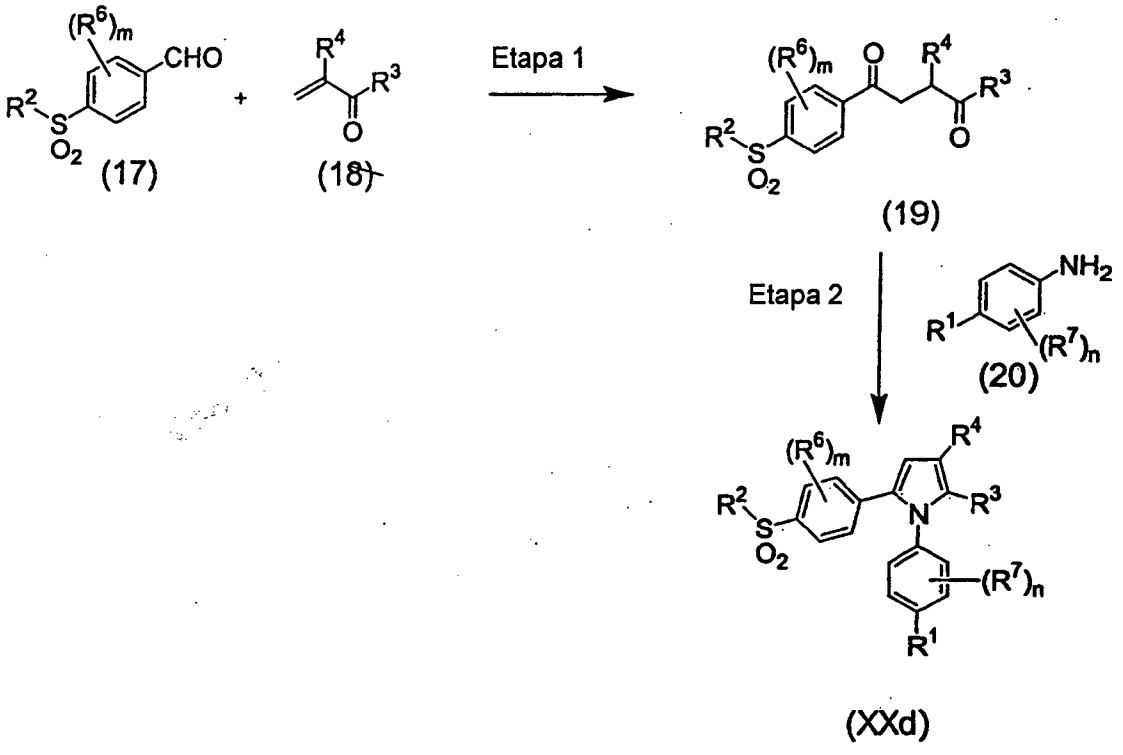
Pirrol:

El pirrol se puede preparar por el método de Paal-Knorr, que es bien conocido en la técnica (Esquema 12).

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax : 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

65

ESQUEMA 12

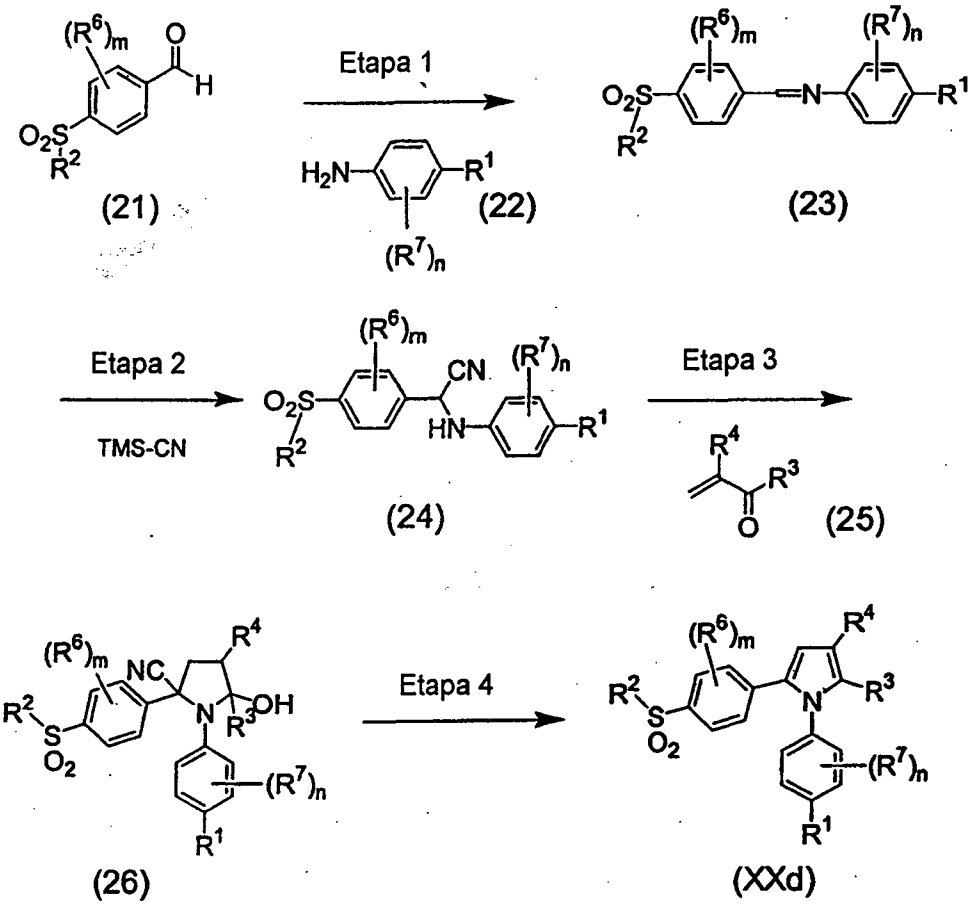


La preparación de la 1,4-dicetona (19)adecuada por la reacción de Stetter (para un repaso de la reacción de Stetter, véase *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1976, *15*, 639) seguida de calentamiento con aminas (20) apropiadas según la condensación de Paal-Knorr, produce el pirrol (XXd). La reacción de Stetter de benzaldehído sustituido (17) con la cetona α,β-insaturada (18) utilizando la sal de tiazolio como catalizador en presencia de bases tales como trietilamina, diisopropiletilamina y piridina, da la 1,4-dicetona (19). Los disolventes adecuados para esta reacción son metanol, etanol o isopropanol. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C durante 15 minutos a 2 días, preferiblemente a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 90°C durante 30 minutos a 1 día. La condensación de 1,4-dicetona (19) con arilamina (20) en presencia de un catalizador ácido tal como ácido 4-toluenosulfónico produce el pirrol (Id). Los disolventes adecuados para esta etapa de condensación son, v.g., tolueno, xileno o benceno. Un compuesto de fórmula (XXd) en el que R^2 es amino se puede preparar utilizando un compuesto de fórmula (XXd) en el que R^2 es metilo, por ejemplo por el método de Huang (*Tetrahedron Lett.* 1994, *35*, 7.201).

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Alternativamente, el pirrol (XXd) se puede preparar como se indica en el Esquema V.

ESQUEMA 13



En la Etapa 1, se puede preparar una aldimina (23) por condensación deshidratante de un benzaldehído (21) con una anilina (22) en un disolvente inerte. La reacción se efectúa, normal y preferiblemente, en presencia de un disolvente. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos tales como hexano y heptano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; alcohol tal como metanol, etanol e isopropanol. Entre estos disolventes, sería preferible el alcohol. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 5°C a 200°C, preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C durante 10 minutos a 20 horas, más preferiblemente

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

de 1 hora a 15 horas.

En la Etapa 2, se puede preparar un anilinonitrilo (24) por adición de cianuro de hidrógeno a la aldimina (23), preparada como se ha descrito en la Etapa 1. La reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar la aldimina (23) con cianuro de trimetilsililo (TMS-CN) en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo, cloruro de aluminio, cloruro de estaño y cloruro de zinc en un disolvente inerte tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, benceno y cloruro de metileno, preferiblemente éter dietílico y tetrahidrofurano. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 5°C a 200°C, preferiblemente de temperatura ambiente a 150°C durante 10 minutos a 50 horas, más preferiblemente de 1 hora a 20 horas.

En las Etapas 3 y 4, se puede preparar el pirrol (XXd) haciendo reaccionar el anilinonitrilo (24), preparado como se ha descrito en la Etapa 2, con un aldehído o cetona α,β-insaturado (25) para obtener un compuesto de pirrolidina (26), que después se puede deshidratar y deshidrogenocianar.

En la Etapa 3, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el anilinonitrilo (24) con un aldehído o cetona α,β-insaturado (25) en presencia de una base, tal como amiduro de litio, amiduro de sodio, amiduro de potasio, bis(trimetilsilil)-amiduro de litio y metóxido de sodio, preferiblemente bis(trimetilsilil)-amiduro de litio en un disolvente inerte tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, y cloruro de metileno, preferiblemente éter dietílico y tetrahidrofurano. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de -78°C a 100°C, preferiblemente de -78°C a temperatura ambiente durante 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

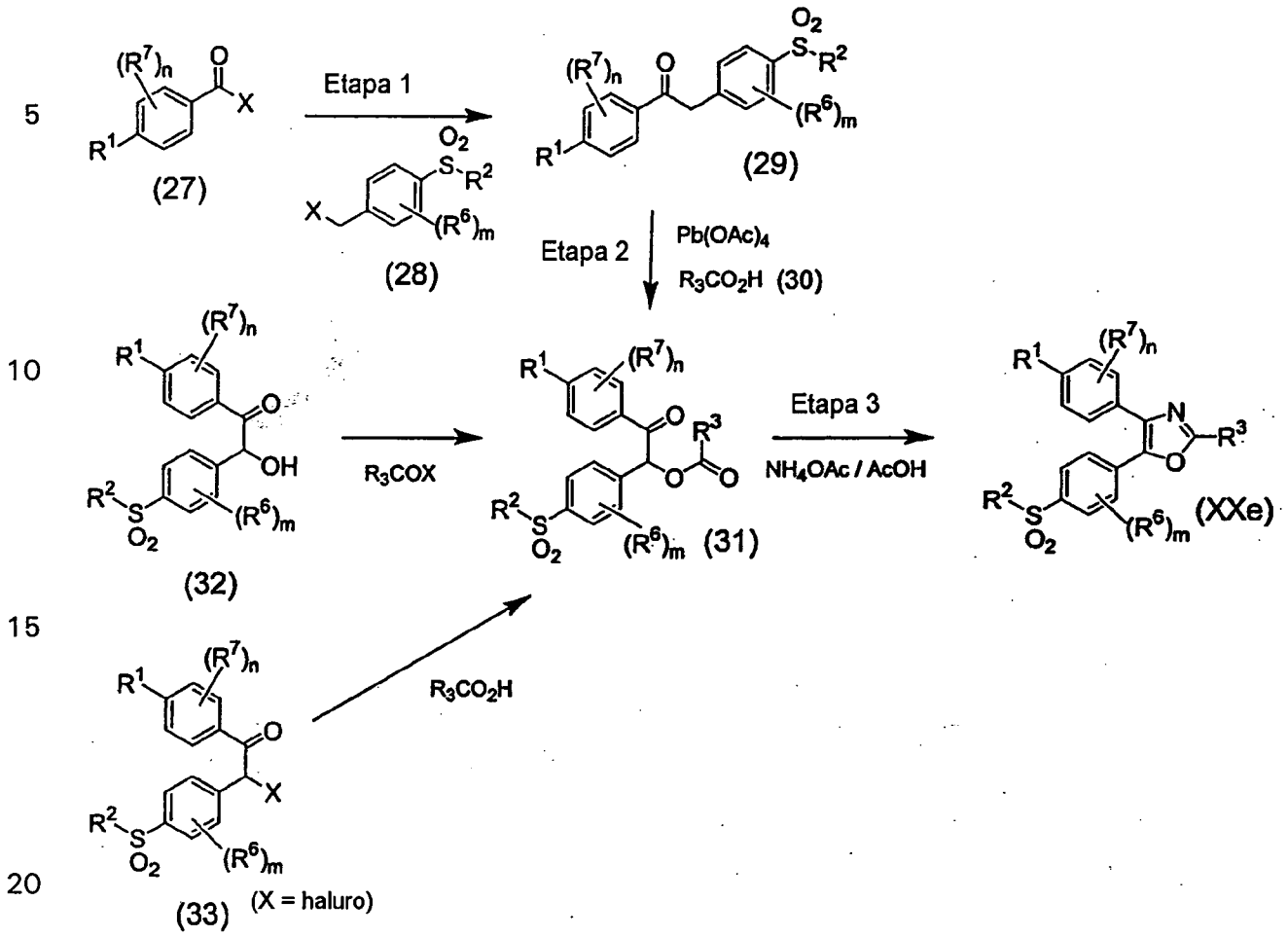
En la Etapa 4, los pirroles (XXd) se pueden preparar por la deshidratación y deshidrogenocianación del compuesto de pirrolidina (26). Esto se puede conseguir calentando el producto bruto obtenido por evaporación del disolvente a partir del producto de la Etapa 3, o calentando el material bruto obtenido por la extracción, a una temperatura de 80°C a 250°C, en presencia o ausencia de un disolvente después de terminar la reacción de la Etapa 3. Un disolvente adecuado sería tolueno, xileno, diglima, éter difenílico, dimetilformamida o similares.

Oxazol:

El oxazol (XXe) se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos del Esquema 14.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

ESQUEMA 14



En la Etapa 1, la cetona (29) se puede preparar por reacción del haluro de ácido (27) con el haluro de 4-sulfonilbencilo (preferiblemente **X** = Cl o Br) (28) en presencia de metal tal como zinc y magnesio, preferiblemente zinc, en un disolvente inerte tal como 1,2-dimetoxietano, dioxano, éter dietílico, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, benceno y tolueno a una temperatura de 0°C a 150°C, preferiblemente de temperatura ambiente a 50°C durante 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 15 horas. En esta reacción, se puede utilizar como catalizador adecuado, v.g., tetrakis(trifenilfosfina)paladio. En la Etapa 2, la *α*-carboniloxi-cetona (31) se puede preparar por reacción de la cetona (29), preparada como se ha descrito anteriormente, con un ácido carboxílico apropiado (30) en presencia de acetato de plomo (IV) y acetato de manganeso (III) en presencia o ausencia de un disolvente, pero cuando se utiliza un disolvente, un disolvente adecuado sería benceno, tolueno

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

y xileno. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de temperatura ambiente a 150°C, preferiblemente de 50°C a 120°C durante 10 minutos a 30 horas, más preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

El oxazol (XXe) se puede preparar calentando la *α*-carboniloxi-cetona (31) en un ácido alquilcarboxílico inferior, tal como ácido acético, ácido fórmico y ácido propiónico en presencia de acetato de amonio, formiato de amonio y carbonato de amonio, preferiblemente acetato de amonio.

Alternativamente, la *α*-carboniloxi-cetona (31) se puede preparar a partir de la correspondiente *α*-hidroxi-cetona (32) o *α*-halo-cetona (33) por reacción con un haluro de ácido o ácido carboxílico apropiado en presencia de una base tal como piridina y trietilamina en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno y cloroformo a una temperatura de -10°C a 100°C. La *α*-hidroxi-cetona (32) o *α*-halo-cetona (33) correspondiente se puede preparar por oxidación de la cetona (29) utilizando diacetato de yodobenceno, o por halogenación de la cetona utilizando bromo, cloro y N-bromosuccinimida en presencia de un disolvente inerte tal como 1,2-dimetoxietano, dioxano, éter dietílico, tetrahidrofurano, benceno y tolueno. Se puede preparar un compuesto de fórmula (XXe) en la que R^2 es amino utilizando un compuesto de fórmula (XXe) en la que R^2 es metilo, por ejemplo por el método de Huang (*Tetrahedron Lett.,* 1994, *35*, 7.201).

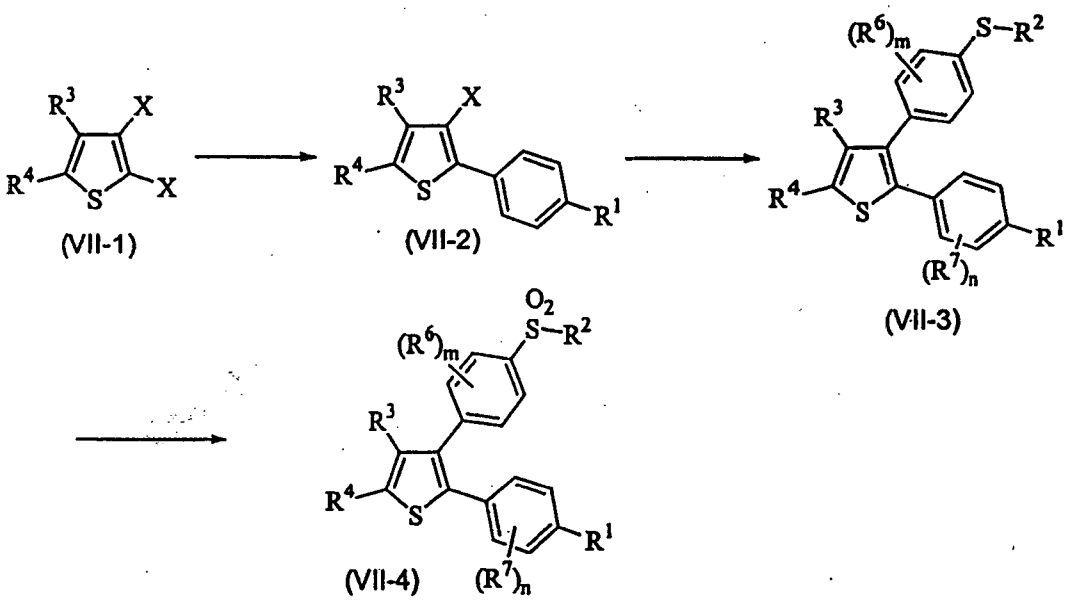
El oxazol regioisómero se puede preparar a partir del correspondiente haluro de ácido sulfonilbenzoico y haluro de bencilo.

Tiofeno:

Los análogos de tiofeno se pueden preparar como se representa en el Esquema 15.

Esther González García
e/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ESQUEMA 15



El acoplamiento de Suzuki de 2,3-dihalotiofeno (VII-1) con ácido (4-aril o heteroaril)fenilborónico, seguido por el segundo acoplamiento con ácido 4-(R^2-tio)-fenilborónico proporciona 2-[4-(aril o heteroaril)-fenil]-3-[4-(metiltio)-fenil]-tiofeno. El tiofeno (VII-3) obtenido se puede oxidar por métodos conocidos en la técnica para dar los metilsulfonil-análogos (VII-4).

Alternativamente, en esta reacción se pueden utilizar los otros reactivos arilmetálicos tales como reactivo de aril-Grignard, reactivo de aril-zinc, reactivo de aril-estaño o reactivo de aril-sililo en lugar de ácido aril-borónico.

La reacción de ácido aril-borónico con 2,3-dihalotiofeno se puede llevar a cabo en un disolvente tal como benceno, tolueno, dimetoxietano, dimetilformamida, preferiblemente dimetoxietano, típicamente en presencia de una base tal como hidróxido de potasio, hidróxido de talio, trietilamina, bicarbonato de sodio, o una combinación de agua y disolvente a solas, preferiblemente agua y dimetoxietano. El catalizador se puede seleccionar entre los empleados típicamente para la denominada reacción de Suzuki (por ejemplo, tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio y dicloro-bis-(trifenilfosfina)-paladio). La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, habitualmente de 60 a 130°C durante 10 minutos a 5 días, habitualmente 30 minutos a 15 horas.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

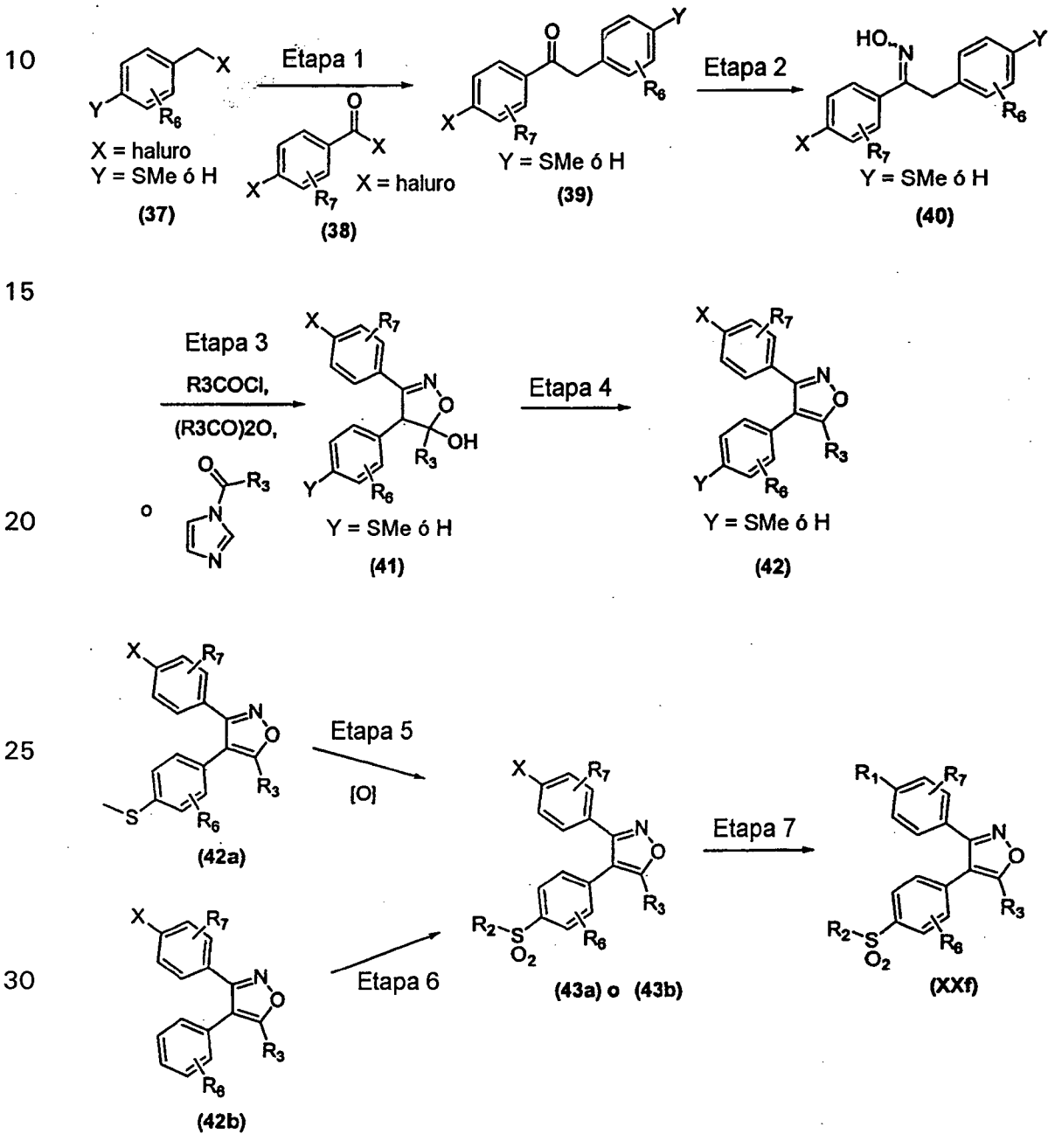
Isoxazoles:

Cuando A es un anillo de isoxazol, los derivados de isoxazol (XXf), (XXg) y (XXg') se pueden preparar a partir de las oximas (40) y (47) apropiadas como se indica en los Esquemas 16 y 17.

3,4-Difenilisoxazoles:

La síntesis del 3,4-difenilisoxazol se representa en el Esquema 16.

ESQUEMA 16



Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Traductora Jurada del idioma inglés

En la Etapa 1, la cetona (39) se puede preparar a partir del haluro de bencilo (37) y el haluro de ácido (38), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 en la síntesis del oxazol (Esquema 14).

En la Etapa 2, la oxima (40) se puede obtener por tratamiento de la cetona (39) con hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de una base tal como acetato de sodio, en un disolvente inerte tal como agua, metanol, etanol, i-propanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, o una mezcla de los disolventes descritos anteriormente, preferiblemente una mezcla de agua y etanol. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de 50°C a la temperatura de reflujo durante 15 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

En la Etapa 3, el 4,5-dihidroisoxazol (41) se puede preparar vía C-acilación de la oxima (40), seguida por ciclación espontánea. Esta reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar la oxima (40) con un haluro de acilo, anhídrido de ácido, N-acilimidazol y carboxamida, en presencia de una base tal como amiduro de litio, amiduro de sodio, amiduro de potasio, diisopropilamiduro de litio, bis(trimetilsilil)-amiduro de litio, bis(trimetilsilil)-amiduro de sodio y bis(trimetilsilil)-amiduro de potasio, preferiblemente diisopropil-amiduro de litio, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano, benceno y cloruro de metileno, preferiblemente éter dietílico y tetrahidrofurano, a una temperatura de -78°C a 100°C, preferiblemente de -78°C a la temperatura ambiente durante 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 30 minutos a 15 horas.

En la Etapa 4, el isoxazol (42) se puede obtener por deshidratación del dihidroisoxazol (41) utilizando ácido. Esto se puede efectuar calentando el dihidroisoxazol (41) con ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido polifosfórico, en un disolvente inerte tal como metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, benceno, tolueno, xileno, diglima, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o similares, a una temperatura de 40°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de 50°C a 100°C, durante 10 minutos a 30 horas, preferiblemente 30 minutos a 15 horas.

En la Etapa 5, la sulfona (43a) se puede preparar por oxidación del sulfuro (42a). Esta reacción se puede llevar a cabo con un agente oxidante tal como mCPBA, ácido peracético, peróxido de hidrógeno y oxone®, en un disolvente inerte tal como

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

cloroformo, tetraclorocarbono, diclorometano, ácido acético, preferiblemente diclorometano, a una temperatura de -20°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente 0°C a 50°C, durante 15 minutos a 30 horas, preferiblemente 30 minutos a 15 horas.

En la Etapa 6, la sulfonamida (43b) se puede preparar por reacción posterior del isoxazol (42b) con ácido clorosulfónico a una temperatura de -78°C a 100°C, preferiblemente -78°C a 70°C, durante 15 minutos a 30 horas, preferiblemente 30 minutos a 15 horas, vertiendo la mezcla de reacción en una mezcla de hielo y amoníaco concentrado.

En la Etapa 7, el isoxazol (XXf) se puede obtener vía la reacción de acoplamiento cruzado del isoxazol (43), como se describe aquí en lo sucesivo.

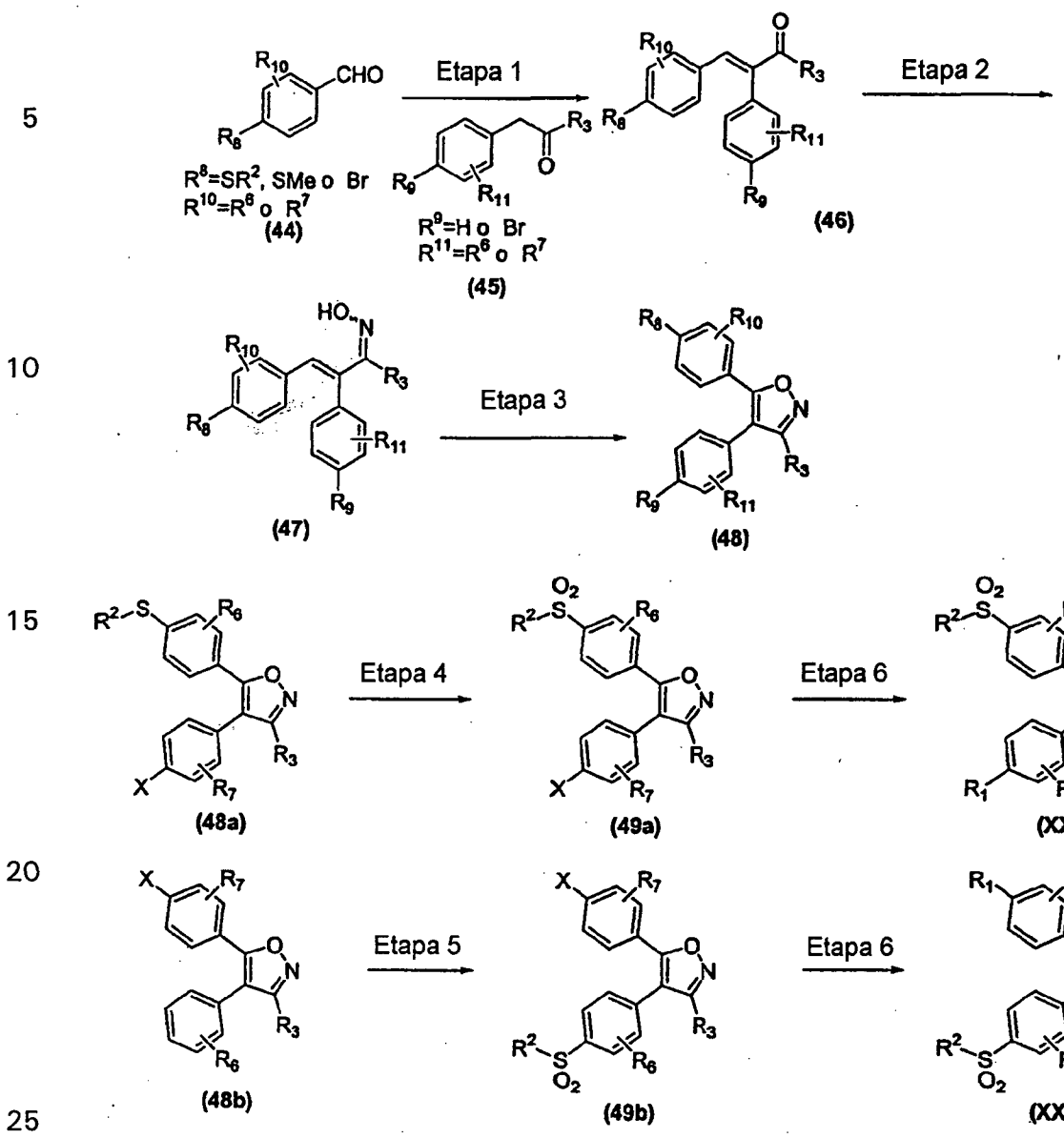
El isoxazol regioisómero se puede preparar a partir del correspondiente haluro de 4-metiltiobenzoílo y haluro de 4-bromobencilo.

4,5-Difenilisoxazoles:

La síntesis de 4,5-difenilisoxazol se representa en el Esquema 17.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax : 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

ESQUEMA 17



En la Etapa 1, la cetona α,β-insaturada (46) se puede preparar por reacción aldólica del benzaldehído (44) con la cetona (45), seguida por β-eliminación, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, amiduro de litio, amiduro de sodio, amiduro de potasio, diisopropilamiduro de litio, bis(trimetilsilil)-amiduro de litio, bis(trimetilsilil)-amiduro de potasio, bis(trimetilsilil)-amiduro de sodio, piperidina y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU), preferiblemente piperidina, en un disolvente inerte tal como éter

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado d. ... ma inglés

dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, benceno, tolueno, xileno y dimetil-sulfóxido, preferiblemente benceno y tolueno. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de -78°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante 15 minutos a 50 horas, preferiblemente 1 hora a 30 horas.

En la Etapa 2, la oxima (47) se puede obtener a partir de la cetona (46) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 en la sección del 3,4-difenilisoxazol.

En la Etapa 3, el isoxazol (48) se puede preparar tratando la oxima (47) con una mezcla de yodo y yoduro de potasio en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, DBU, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de potasio, y sus soluciones acuosas, en un disolvente apropiado tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, dimetil-sulfóxido y N,N-dimetilformamida, preferiblemente tetrahidrofurano. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 0°C a reflujo, preferiblemente de temperatura ambiente a reflujo, durante 15 minutos a 30 horas, preferiblemente 30 minutos a 15 horas.

En la Etapa 4, se puede obtener la sulfona (49a) a partir del sulfuro (48a), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 en la sección del 3,4-difenilisoxazol.

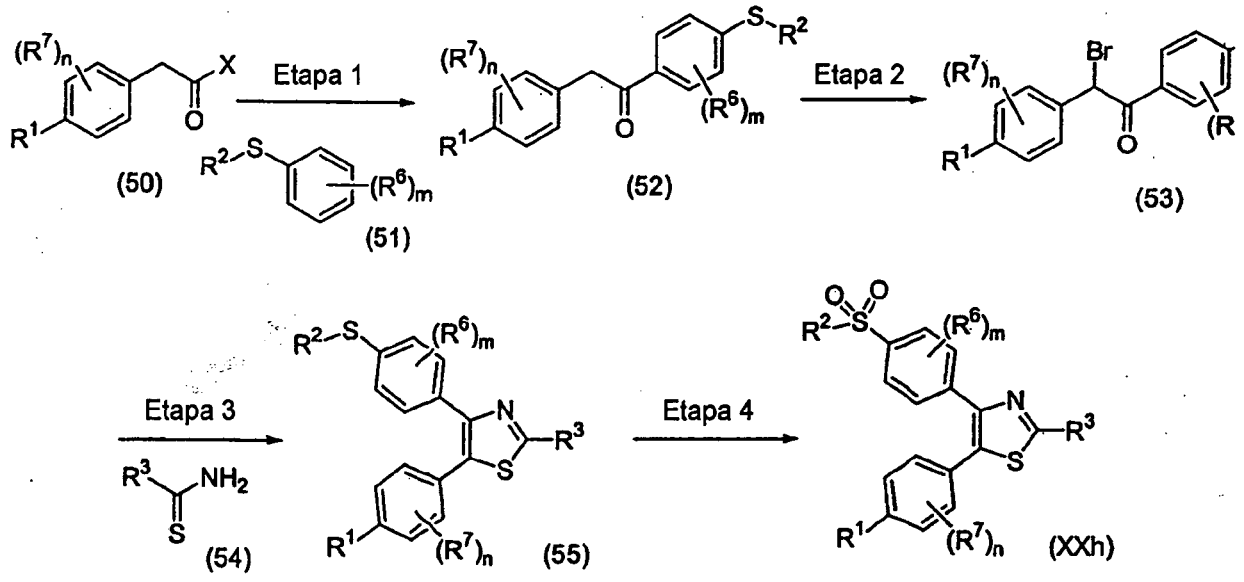
En la Etapa 5, se puede obtener la sulfonamida (49b) a partir del isoxazol (48b), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 en la sección del 3,4-difenilisoxazol.

En la Etapa 6, se pueden obtener los isoxazoles (XXg) y (XXg') respectivamente a partir de los isoxazoles (49a) y (49b) a través de la reacción de copulación cruzada descrita aquí en lo sucesivo.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Tiazol:

ESQUEMA 18



El tiazol se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos del Esquema X. En la Etapa 18, la cetona (52) se puede preparar por la acilación de Friedel-Crafts. El haluro de ácido (50) (preferiblemente **X** = Cl o Br) se trata y hace reaccionar con R^2-tiobenceno (51) y un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, cloruro de titanio (IV), y cloruro de estaño (IV) en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno, cloroformo, nitrobenceno, diclorobenceno, clorobenceno y disulfuro de carbono, a una temperatura de 0°C a temperatura de reflujo, preferiblemente de temperatura ambiente a 50°C durante 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 20 horas. En la Etapa 2, se puede preparar la *α*-bromocetona (53) por reacción de la cetona (52) con bromo en un disolvente inerte tal como ácido acético, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dioxano y éter dietílico. Esta reacción puede llevarse a cabo a una temperatura desde la temperatura ambiente a 150°C, preferiblemente de 0°C a 100°C durante 10 minutos a 30 horas, preferiblemente 1 hora a 5 horas. En la Etapa 3, el anillo de tiazol se puede preparar por reacción de *α*-bromocetona (53) con la tioamida (54) en un disolvente inerte tal como etanol, metanol, dioxano y tolueno a una temperatura de 0°C a temperatura de reflujo, preferiblemente de 50°C a temperatura de reflujo, durante 10 minutos a 30 horas, preferiblemente 1 hora a 20 horas. En la Etapa 4, se puede preparar el

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

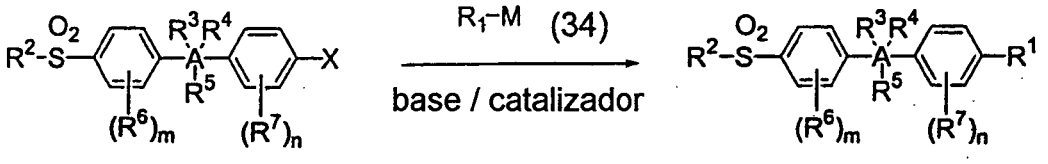
sulfonilbenceno (XXh) por oxidación del compuesto de sulfuro (55). Esta reacción puede llevarse a cabo con un agente oxidante tal como mCPBA, ácido peracético, peróxido de hidrógeno y oxone®, preferiblemente mCPBA, en un disolvente inerte tal como tetraclorocarbono, diclorometano, cloroformo, y ácido acético a una temperatura de -20°C a temperatura de reflujo, preferiblemente de 0°C a 50°C, durante 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 20 horas.

Los compuestos de fórmula (XX) en la que **A** es distinto del heterociclo o carbociclo mencionado anteriormente, se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos.

2) Síntesis del Compuesto (XX) por reacción de acoplamiento cruzado.

Los compuestos de fórmula (XX) se pueden sintetizar utilizando el método de Kharas, Negishi, Stille o Suzuki y col., que son bien conocidos en la técnica. En general, los compuestos de biarilo se sintetizan por diversas reacciones catalíticas de acoplamiento cruzado a partir de haluros o triflatos de arilo y reactivos de aril-metal, [por ejemplo, reactivo de Grignard (la denominada reacción de Kharasch), reactivo de arilzinc (la denominada reacción de Negishi), reactivo de aril-estaño (la denominada reacción de Stille), o reactivo de aril-boro (la denominada reacción de Suzuki), reactivo de aril-sililo, etc., (repasar el artículo citado aquí: S.P. Stanforth, *Tetrahedron*, 1998, *54*, 263-303]. Estos métodos pueden ser aplicables a la preparación de Compuesto (XX). El Compuesto (XX) se puede preparar a partir de los correspondientes haluros o triflatos de arilo (XXI) y reactivo de aril-metal (34), como se indica en el Esquema 19.

ESQUEMA 19



(XXI) (XX)

(en el que **X** es haluro o triflato, y **M** es un grupo ácido borónico, éster borónico, haluro de zinc, haluro de magnesio, o trialquil-estaño).

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

La reacción de ácido aril- o heteroaril-borónico (34) con haluro o triflato de arilo (XXI) puede llevarse a cabo en un disolvente tal como benceno, tolueno, dimetoxietano, dimetilformamida, preferiblemente dimetoxietano, típicamente en presencia de una base tal como hidróxido de potasio, hidróxido de talio, trietilamina, bicarbonato de sodio o una combinación de agua y disolvente a solas, preferiblemente agua y dimetoxietano. El catalizador puede seleccionarse entre los empleados típicamente para la denominada reacción de Suzuki (por ejemplo, tetrakis)trifenilfosfina)paladio y dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio). La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, habitualmente 60 a 130°C durante 10 minutos a 5 días, habitualmente 30 minutos a 15 horas.

La reacción del haluro de aril- o heteroaril-zinc (34) con un haluro o triflato de arilo (II) se puede llevar a cabo en un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter dietílico y dimetoxietano, preferiblemente tetrahidrofurano. El catalizador se puede elegir entre los empleados típicamente para la denominada reacción de Negishi (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, tetrakis(trifenilfosfina)níquel, dicloro--bis(trifenilfosfina)paladio), diclorobis(trifenilfosfina)paladio/n-BuLi, diclorobis(1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio y diclorobis(1,4-bis(difenilfosfino)butano)paladio). La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, habitualmente 20 a 130°C durante 10 minutos a 5 días, habitualmente 30 minutos a 15 horas.

La reacción del reactivo de aril- o heteroaril-estaño (34) con un haluro o triflato de arilo (II) se puede llevar a cabo en un disolvente tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, benceno, tolueno y dimetoxietano, preferiblemente tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, y si es necesario se utiliza una sal tal como cloruro de litio, hidróxido de amonio, bromuro de cobre (I). El catalizador se puede seleccionar entre los empleados típicamente para la denominada reacción de Stille (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio y diclorobis(trifenilfosfina)paladio). La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, habitualmente 20 a 130°C durante 10 minutos a 5 días, habitualmente 30 minutos a 15 horas.

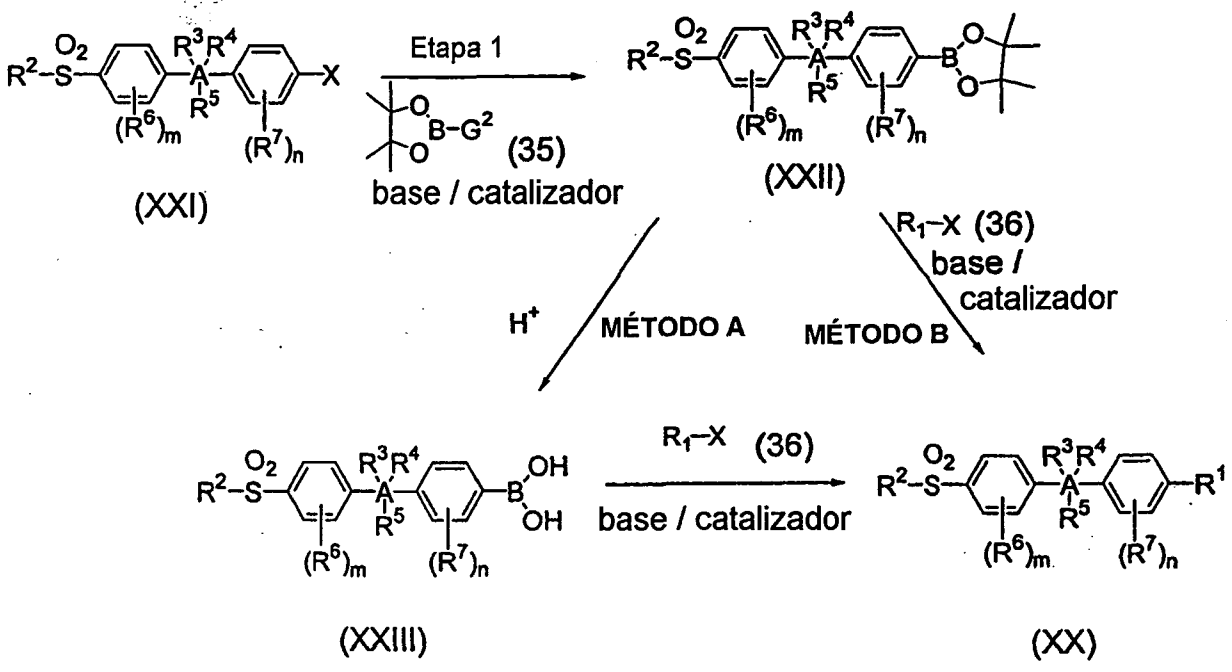
La reacción del reactivo de aril- o heteroaril-Grignard (34) con un haluro o triflato de arilo (XXI) se puede llevar a cabo en un disolvente tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, benceno, tolueno y dimetoxietano, preferiblemente tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. El catalizador se puede seleccionar entre los empleados típicamente

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

en la denominada reacción de Kharasch (por ejemplo, dicloro-bis(trifenilfosfina)níquel, dicloro-bis(1,4-bis(difenilfosfino)butano)níquel y dicloro-bis(1,2-bis(difenilfosfino)-etano)níquel). La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, habitualmente 20 a 130°C durante 10 minutos a 5 días, habitualmente 30 minutos a 15 horas.

Como es evidente para los expertos en la técnica, el Compuesto (I) se puede obtener por reacción del Compuesto (XXII) o (XXIII) y el Compuesto (36) como se indica en el Esquema 20.

ESQUEMA 20



En la Etapa 1, la reacción del haluro de arilo (XXI) y el reactivo de boro (35) (G^2 es H o B-(alquilo $C_{1-4})_2$) en un disolvente apropiado tal como dimetoxietano y tetrahidrofurano en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio y una base tal como acetato de potasio, trietilamina, en condiciones de calentamiento (p.ej. 80°C a 100°C) durante 2 horas a 20 horas, produce el producto éster de ácido borónico (III).

El éster de ácido borónico (XXII) se puede hidrolizar con un catalizador ácido, tal como ácido 4-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, o ácidos minerales (tales como ácido clorhídrico) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico, benceno, o una combinación de agua y disolvente a solas para formar el

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ácido borónico (XXIII).

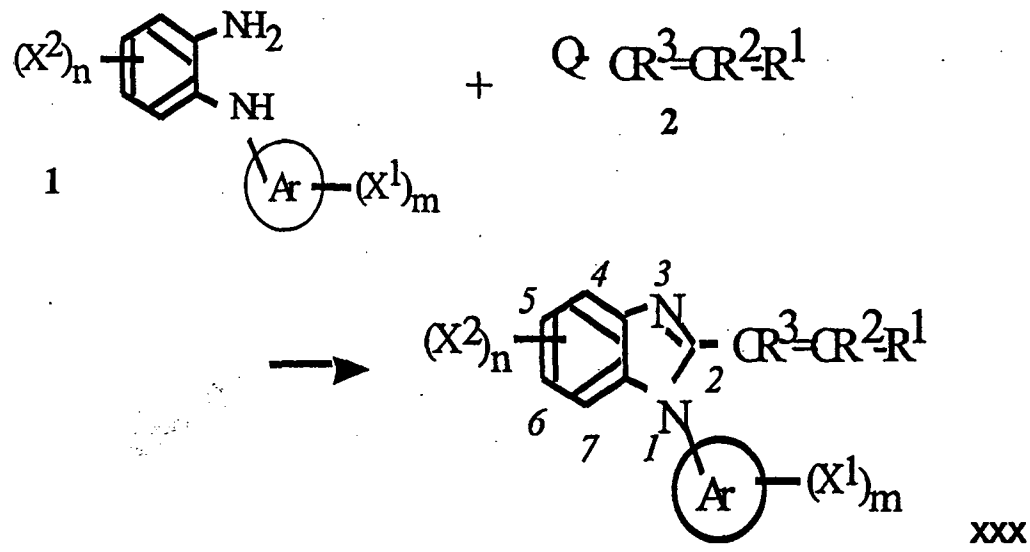
El compuesto de biarilo (XX) se puede preparar a partir de éster de ácido borónico (XXII) o ácido borónico (XXIII) y haluros o triflatos de arilo (36) en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio y una base tal como fosfato de potasio, trietilamina, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio, en condiciones de calentamiento (p.ej. 60°C a 150°C) durante 2 horas a 20 horas. Los disolventes adecuados para esta reacción de acoplamiento son, por ejemplo, benceno, tolueno, dimetoxietano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o una combinación de agua y disolvente a solas, preferiblemente agua y dimetoxietano. El material de partida (XXI), en el que **X** es haluro o triflato se puede preparar de acuerdo con los métodos descritos en la síntesis general 1), como es evidente para un experto en la técnica.

Los materiales de partida en las síntesis generales mencionadas anteriormente se pueden obtener por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. La preparación de tales materiales de partida está descrita dentro de los ejemplos no limitantes adjuntos que se proporcionan exclusivamente con fines ilustrativos. Alternativamente, los materiales de partida requeridos se pueden obtener por procedimientos análogos a los descritos aquí más adelante, o modificaciones de los mismos.

Un compuesto de fórmula (XXX) se puede preparar por cualquier procedimiento sintético aplicable a compuestos de estructura relacionada conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos que se describen en los Esquemas A-F son ilustrativos de la invención, en los que, salvo indicación en contrario, **Ar**, R^1, R^2, R^3, X^1, X^2, **m** y **n** son como se han definido aquí en lo que antecede. Para la síntesis de compuestos de estructura relacionada a los compuestos de la presente invención, véase "Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds" in *Heterocyclic Compounds,* Vol. 40, compilado por Preson, P.N. John Wiley & Sons, NY, 1981.

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax : 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ESQUEMA A

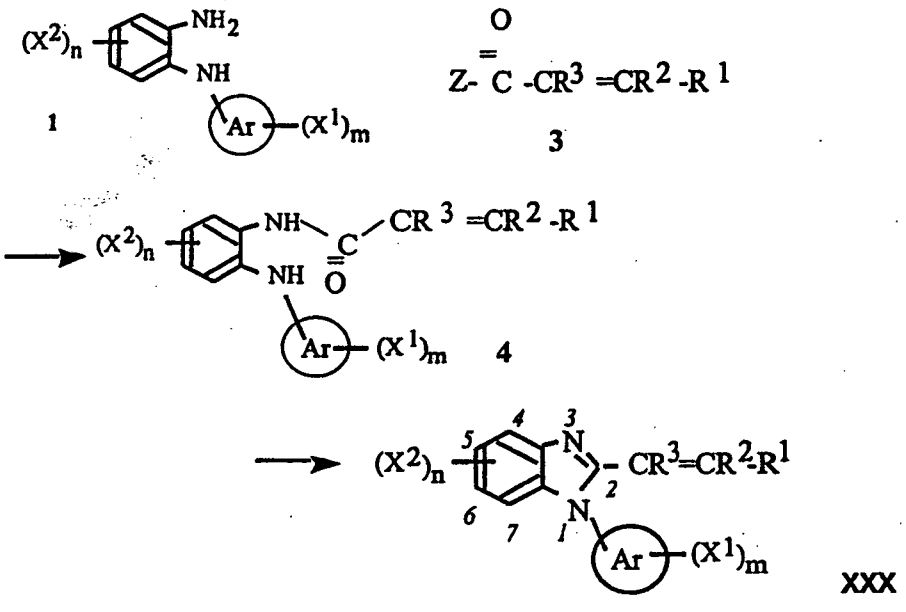


Por ejemplo, el compuesto de fórmula XXX se puede preparar de acuerdo con la reacción representada en el Esquema A. En el presente ejemplo, un compuesto de fenilenodiamina de fórmula 1 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 2 en la que el grupo **Q** se define de manera que el compuesto de fórmula 2 es, pero sin limitarse a ellos, un ácido carboxílico, un éster de ácido carboxílico, una carboxamida, un anhídrido de ácido carboxílico, un cloruro de ácido carboxílico, un ortoéster, un iminoéter o un carboxaldehído. La reacción se puede efectuar en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, piridina, 1,2-dicloroetano, o-diclorobenceno, nitrobenceno, diclorometano y similares. Preferiblemente, la reacción se efectúa en presencia de un promotor tal como ácido clorhídrico, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, éter etílico de ácido polifosfórico, éter trimetilsilílico de ácido polifosfórico, ácido p-toluenosulfónico, cloruro de zinc (II) y similares. Cuando un compuesto de fórmula 2 es carboxaldehído, la reacción se puede efectuar en presencia de un agente oxidante tal como acetato cúprico, cloranil, y similares. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 250°C, más preferiblemente de 10°C a 200°C, habitualmente en el intervalo de la temperatura ambiente (v.g., 25°C) a 200°C, pero si es necesario se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a varios días, preferiblemente de 20 minutos

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

a 1 día. Alternativamente, la reacción se puede efectuar en un tubo cerrado herméticamente o en un autoclave a una presión de media a alta para acelerarla, preferiblemente en el intervalo de 2 a 150 kg/cm^2.

ESQUEMA B



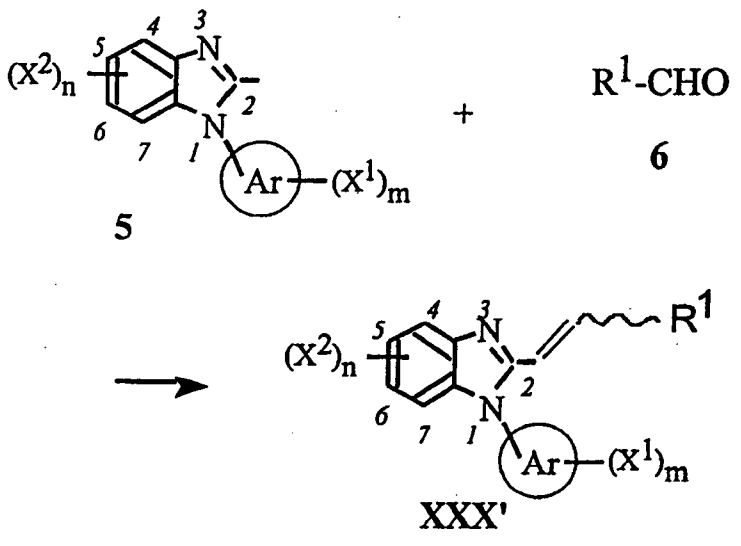
Alternativamente, los compuestos de fórmula XXX se pueden preparar por un procedimiento en dos etapas a partir de compuestos de fenilendiamina de fórmula 1, vía los compuestos de (N-acilamino)fenilamina de fórmula 4, como se indica en el Esquema B. En la primera etapa, se hace reaccionar un compuesto de fenilendiamina de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 3, en la que **Z** se selecciona entre halo, -OH, -OR (**R** es alquilo C_{1-4}), -NH_2 u -OC(O)$CR^2=CR^3$-R^1, por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica para formar amidas de fórmula 4. Por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula 3 es ácido carboxílico (es decir, **Z** es OH), la reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol, éter dietílico de ácido cianofosfónico o similares. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetona, acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano y piridina. Las temperaturas de reacción

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 250°C, más preferiblemente de 10°C a 200°C, habitualmente en el intervalo de la temperatura ambiente (v.g., 25°C) a 200°C, pero si es necesario se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas.

En la siguiente etapa, se producen los compuestos de fórmula XXX por ciclación de los compuestos de fórmula 4. La reacción se puede efectuar en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, piridina, 1,2-dicloroetano, o-diclorobenceno, nitrobenceno, diclorometano y etanol. Preferiblemente, la reacción se efectúa en presencia de un promotor tal como ácido clorhídrico, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, éter etílico de ácido polifosfórico, éter trimetilsilílico de ácido polifosfórico, cloruro de tionilo y ácido p-toluenosulfónico. Alternativamente, la reacción de ciclación se puede realizar en condiciones de reacción de tipo Mitsunobu, por ejemplo, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD). Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 250°C, más preferiblemente de 10°C a 200°C, habitualmente en el intervalo de temperatura ambiente (v.g. 25°C) a 200°C, pero si es necesario se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a varios días, preferiblemente de 20 minutos a 1 día.

ESQUEMA C

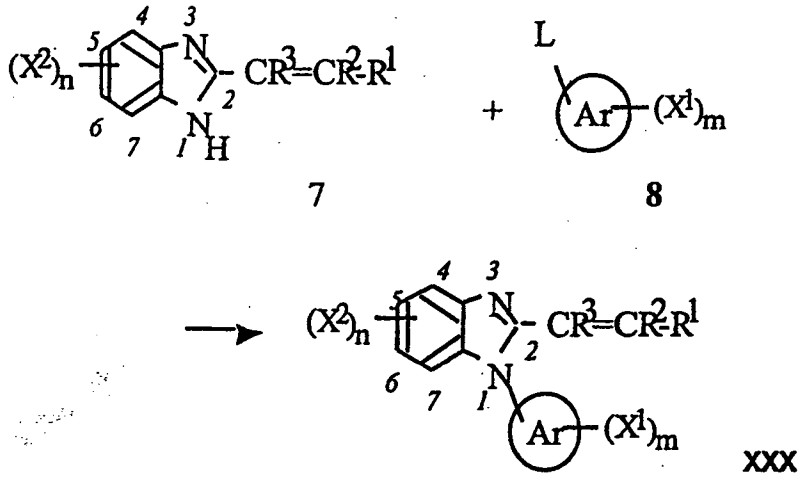


Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

En otra realización, los compuestos de fórmula XXX' se pueden preparar como se indica en el Esquema C. Así, los compuestos de 2-metilbencimidazol de fórmula 5 se hacen reaccionar con aldehídos de fórmula 6 en presencia o ausencia de una base (Sanfilippo, P.J.; Urbanski, M.: Press, J.B.; Hajos, Z.G.; Shriver, D.A.; Scott, C.K. *J. Med. Chem.*, 1988, *31*, 1.778). Cuando dicha reacción se efectúa en ausencia de base, la reacción se realiza preferiblemente en un tubo cerrado herméticamente o un autoclave a una presión de media a alta, preferiblemente en el intervalo de 2 a 150 kg/cm^2. La reacción se puede efectuar en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, nitrobenceno, ácido acético y anhídrido acético. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100°C a 250°C, preferiblemente en el intervalo de la temperatura ambiente (v.g., 25°C) a 200°C, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. En general, los tiempos de reacción de 1 minuto a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. Cuando dicha reacción se efectúa en presencia de una base, las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100°C a 250°C, preferiblemente en el intervalo de -80°C a la temperatura ambiente (v.g., 25°C), pero si es necesario se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen, pero sin limitarse a ellos, THF, benceno, tolueno, xileno. Los tiempos de reacción son, en general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, pero si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. Una base preferida se selecciona, sin limitarse a ellas, por ejemplo entre un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, o una amina tal como trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, piperidina o dimetilaminopiridina, o un alquil-litio tal como n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio, metil-litio o diisopropil-amiduro de litio.

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ESQUEMA D



7 8

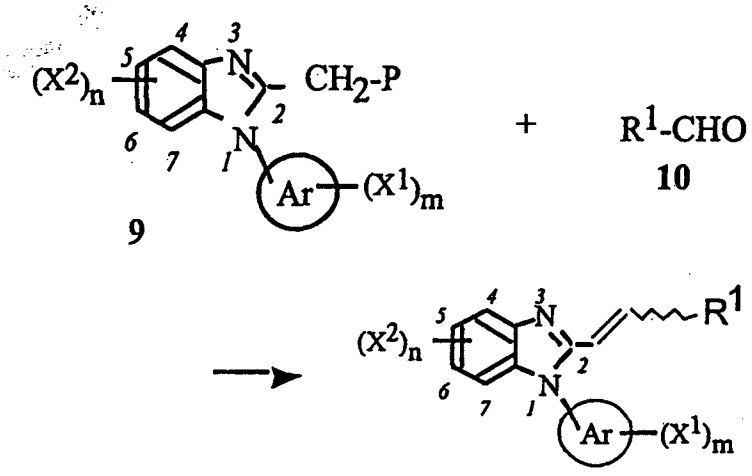
XXX

Los compuestos de fórmula XXX también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 7 con un compuesto de fórmula 8 de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema D. En el Esquema D, el compuesto de fórmula 7 se puede sintetizar por cualquiera de los métodos en los Esquemas A a C descritos aquí en lo que antecede. El grupo L de los compuestos de fórmula 8 es uno seleccionado entre un grupo desplazable adecuado, por ejemplo, un grupo halo o sulfoniloxi tal como fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi, todos ellos fácilmente obtenibles por métodos convencionales y conocidos por los expertos en la técnica. Preferiblemente, esta reacción se efectúa en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalino-térreo, tal como, pero sin limitarse a ellos, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, o en presencia de una base orgánica, por ejemplo una amina, tal como, pero sin limitarse a ellas, trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilamina, o dimetilaminopiridina. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetona, acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, tetrahidrofurano y piridina. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 200°C, habitualmente en el intervalo de la temperatura ambiente (v.g., 25°C) a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario

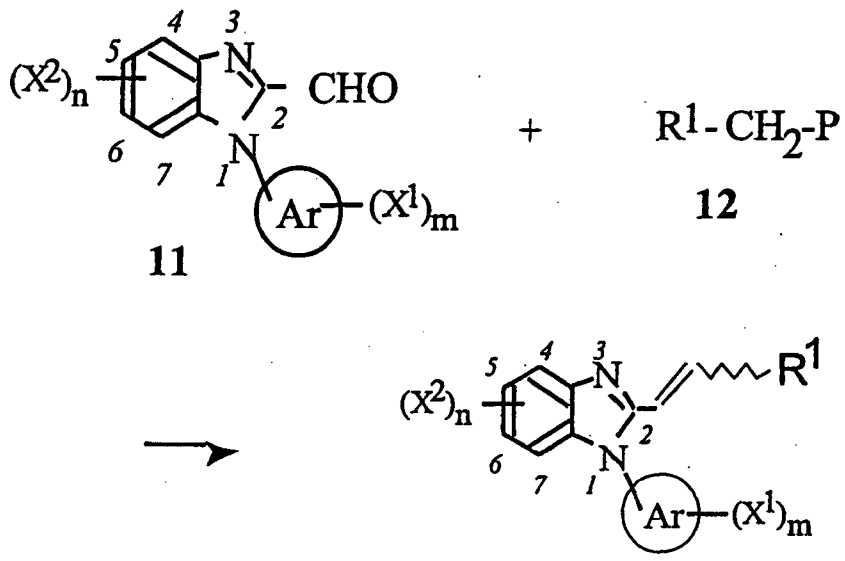
Esther González García
e/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a varios días, preferiblemente de 30 minutos a 5 días. Convenientemente, la reacción se puede efectuar en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0), dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II), cobre (0), óxido cuproso, yoduro cuproso, bromuro cuproso o cloruro cuproso.

ESQUEMA E



ESQUEMA F

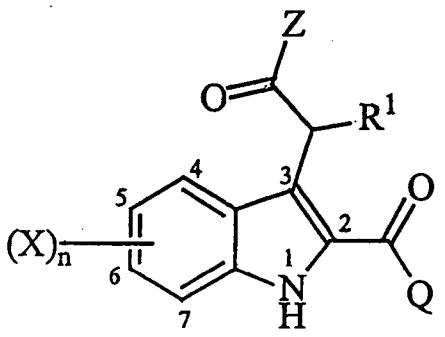


Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Alternativamente, los compuestos de fórmula I se pueden preparar por reacción de un aldehído adecuado con una sal de fosfonio (Maryanoff, B.E.; Reitz, A.B. *Chem. Rev.* 1989, *89,* 863) o de dialquilfosfonato (Seguineau; Villieras, *Tetrahedron Lett.* 1988, *29*, 477) adecuada, como se indica en los Esquemas E y F, donde **P** es una sal de fosfonio o dialquilfosfonato adecuada. Para referencias apropiadas, véase DE1939809A.

El material de partida de fórmulas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 puede obtenerse por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. La preparación de tales materiales de partida está descrita dentro de los ejemplos no limitantes adjuntos que se proporcionan con fines ilustrativos exclusivamente. Alternativamente, los materiales de partida requeridos se pueden obtener por procedimientos análogos o modificaciones de los mismos, que se describen aquí en lo sucesivo.

Un compuesto de fórmula general (XL) se puede preparar por cualquier procedimiento sintético aplicable a compuestos de estructura relacionada conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos que se describen aquí en lo sucesivo son ilustrativos y no pretenden en absoluto limitar el alcance de la invención. Salvo indicación en contrario, **Q, X, Z, R^1** y **n** son como se han definido anteriormente.

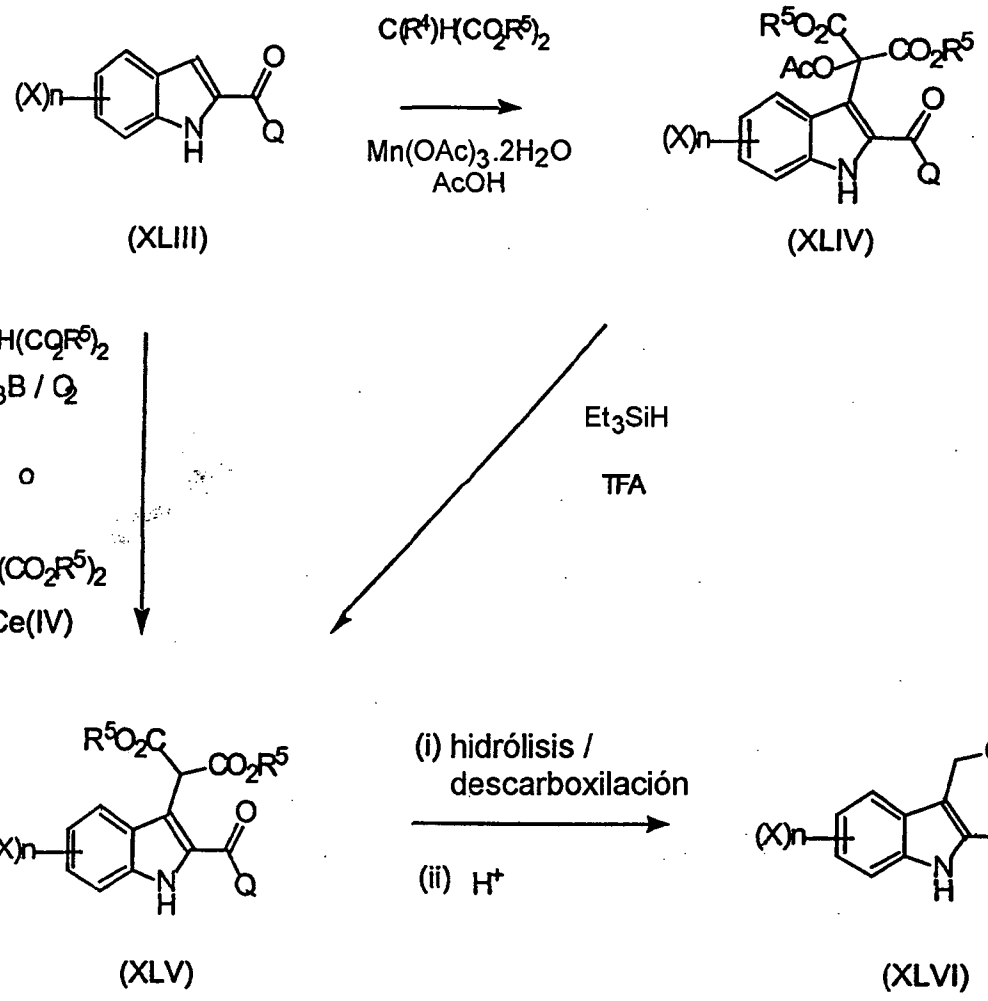


(XL)

ESQUEMA 21

En una realización, por ejemplo, se puede preparar un compuesto de fórmula (XLVI) de acuerdo con las secuencias de reacción representadas en el Esquema 21. (Compuesto (XLVI) corresponde a un Compuesto (XL) en el que R^1 es H y **Z** es OH).

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés



[R^4 = H o halo] [R^5 = alquilo C_{1-6}]

ESQUEMA 21

Resumiendo, un compuesto de fórmula (XLIII) se somete a malonilación homolítica oxidativa (como referencia véase J.M. Muchowski y col.; Can. J. Chem., 70, 1.838, 1992 y E. Baciocchi y col.,; J. Org. Chem., 58, 7.610, 1993). En un ejemplo, un compuesto de fórmula (XLIII) se hace reaccionar con un radical malonilo adecuado generado a partir de un compuesto de fórmula $C(R^4)H(CO_2R^5)_2$, en la que R^4 es hidrógeno o halógeno, preferiblemente cloro, y R^5 es alquilo C_{1-6}, y un agente de manganeso (III), preferiblemente triacetato de manganeso (III). El agente de manganeso (III) se utiliza habitualmente en cantidades estequiométricas pero, alternativamente, puede emplearse en cantidades catalíticas si se utiliza un agente

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

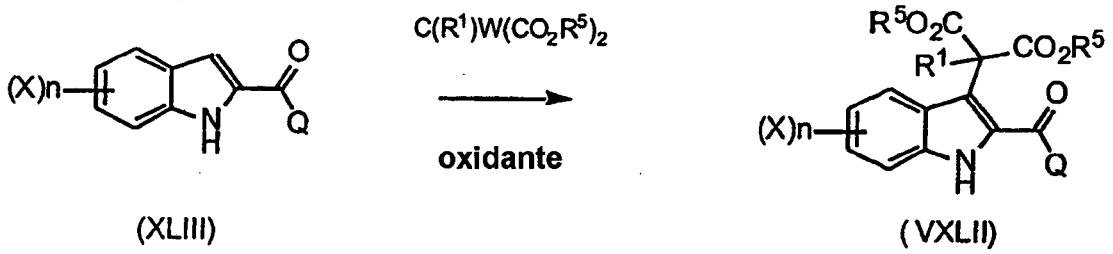
reoxidante adecuado tal como persulfato de sodio, habitualmente en presencia de un co-catalizador tal como una sal de plata (I) tal como nitrato de plata. Un disolvente preferido de reacción es ácido acético; sin embargo, se puede utilizar ácido acético-anhídrido acético u otros disolventes próticos tales como ácido propiónico. Preferiblemente la reacción se efectúa en presencia de acetato de sodio o acetato de potasio, pero se puede efectuar en disolvente a solas. Las temperaturas de reacción están, por lo general, en el intervalo de la temperatura ambiente (v.g. 25°C) a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 60 a 100°C, pero si es necesario se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. En general, los tiempos de reacción son de una hora a un día, preferiblemente de 4 a 16 horas, sin embargo si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. En el caso inmediato, los compuestos acetoxi de fórmula (XLIV) se obtienen habitualmente como el producto mayoritario. Los compuestos de fórmula (XLIV) se pueden transformar fácilmente en compuestos de fórmula (XLV) por reducción con un agente reductor adecuado, por ejemplo, un trialquilsilano, (dimetilamino)-naftalenuro de sodio, litio en amoníaco líquido, naftalenuro de sodio, preferiblemente trietilsilano en un disolvente prótico adecuado, notablemente ácido trifluoroacético. Alternativamente, la reacción se puede efectuar en un co-disolvente inerte a la reacción tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano. Las temperaturas de reacción están, por lo general, en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 15 a 100°C, pero si es necesario se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. En general, los tiempos de reacción son de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, pero si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. Alternativamente, se puede obtener un compuesto de fórmula (XLV) directamente a partir de un compuesto de fórmula (XLIII) a partir de un radical malonilo generado a partir de (i) un monohalomalonato adecuado, preferiblemente bromomalonato, por medio de oxidación atmosférica de un trialquilborano (véase B. Giese; en Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds. Pergamon Press, Oxford, págs. 86-89, 1986, y P.G. Allies y P.B. Brindley; J. Chem. Soc. (B), 1.126, 1960) o, (ii) un éster malónico en presencia de una sal de cerio (IV) tal como nitrato de amonio y cerio (IV) (veáse, pro ejemplo, E. Baciocchi y col.; Tetrahedron Lett., 2.763, 1986). Un compuesto de fórmula (XLV) se puede transformar fácilmente en un compuesto de fórmula (XLVI) por sometimiento a una saponificación clásica en

Esther González García
e/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

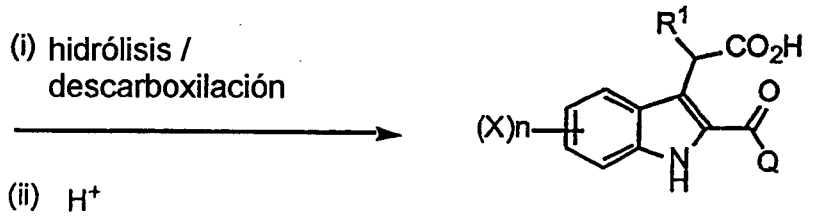
condiciones de descarboxilación.

ESQUEMA 22

Alternativamente, como se representa en el Esquema 22, un compuesto de fórmula (XLVIII) (un Compuesto (XL) en el que **Z** es OH), en la que R^1 es alquilo C_{1-4}, se puede preparar de manera análoga a la de un compuesto de fórmula (XLVI) empleando condiciones de reacción apropiadas como se describe según se ha ilustrado aquí anteriormente, a partir de un monoalquil-malonato, en el que R^1 es alquilo C_{1-4}, **W** es hidrógeno o un halógeno, preferiblemente bromuro, y R^5 es alquilo C_{1-6}, a partir de un compuesto de fórmula (XLIII).



(XLIII) (VXLII)



(XLVIII)

[R^1 no es hidrógeno] [W = H o halo] [R^5 = alquilo C_{1-6}]

ESQUEMA 22

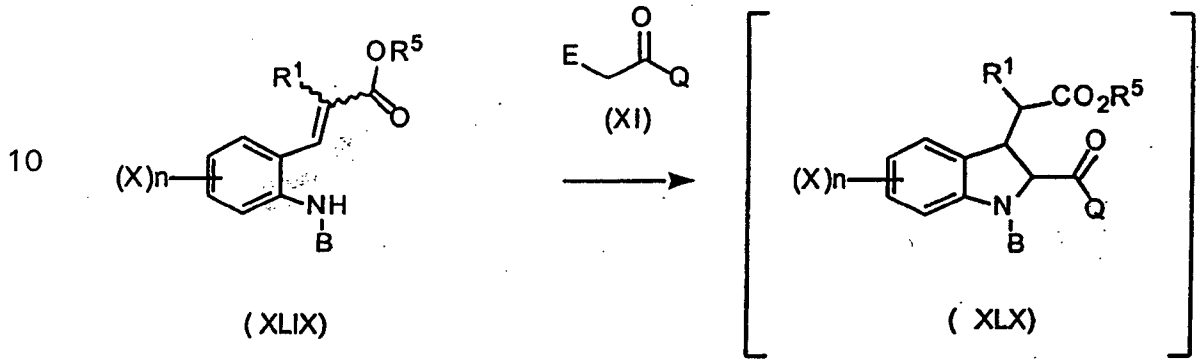
En el Esquema 22, por ejemplo, el oxidante es un agente de manganeso (III) tal como triacetato de manganeso (III) o un agente de cerio (IV) tal como nitrato de amonio y cerio (IV) y sulfato de cerio (IV).

ESQUEMA 23

En otra realización, un compuesto de fórmula (XLVIII) es fácilmente obtenible

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

a partir del éster de ácido 2-aminocinámico apropiado (XLIX), en el que **B** es un grupo protector adecuado, por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo, fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo (preferiblemente fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo).



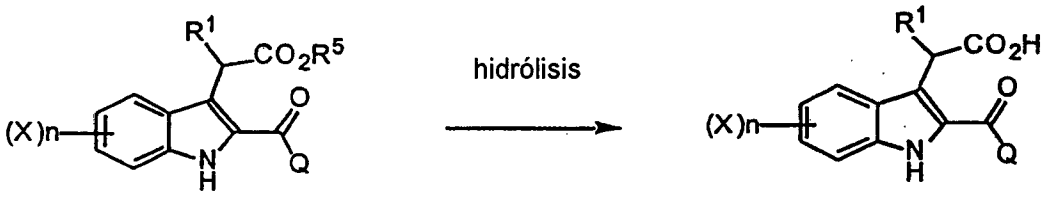
(XLIX)

(XLX)

base u oxidante

temperatura ambiente

hidrólisis



(XLXI I)

(XLVIII)

[R^5 = alquilo C_{1-6}] [B = un grupo protector adecuado] [E = halógeno]

ESQUEMA 23

En el Esquema 23, el éster de ácido 2-aminocinámico requerido (XLIX) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XLXI), en la que **Q** es como se ha definido anteriormente y **E** es halógeno, preferiblemente yodo, bromo o cloro, en

Esther González García
e/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

presencia de una base adecuada. Una base adecuada es, por ejemplo, un alcóxido, carbonato, fluoruro o hidruro de metal alcalino o alcalino-térreo, tal como terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, fluoruro de potasio o hidruro de potasio. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen, pero no sin limitarse a ellos, acetona, metil-etil-cetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano o tetrahidrofurano (THF). Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a la temperatura de reflujo del disolvente (por ejemplo 200°C), habitualmente en el intervalo de 0°C a 100°C, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es en general de 2 minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas, sin embargo, si es necesario, se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. Cuando la reacción se efectúa, por ejemplo, a temperatura ambiente (v.g., 25°C) se puede aislar la indolina intermedia (XLX). La reacción a temperaturas más altas (v.g., 40 a 100°C) puede dar como resultado la formación del indol (XLXII). Habitualmente no se aísla la indolina intermedia (XLX) sino que, o bien (i) se hidroliza con formación simultánea del anillo de indol dando directamente un compuesto de fórmula (XLVIII) en condiciones clásicas conocidas por los expertos en la técnica, o (ii) se transforma en un compuesto de fórmula (XLXII) utilizando una base adecuada, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, o una base orgánica tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), piridina, pirrolidina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, dietilisopropilamina, base de Hunig, terc-butóxido de potasio, tec-butóxido de sodio, o similares, o un oxidante adecuado tal como nitrato de amonio y cerio (IV) (CAN), óxido de manganeso(IV), triacetato de manganeso(III), acetato de cobre (II)/aire, cloranil, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), N-óxido de N-metilmorfolina, o similares (por ejemplo, véase H. Dumoulin y col.; J. Heterocycl. Chem., 32, 1.703, 1995; H. Rapoport y col.; Tetrahedron Lett., 5.053, 1991; P. Martin y col.; Helv. Chim. Acta, 77, 111, 1994; Y. Kikugawa y col.; J. Chem. Soc. Perkins Trans 1, 7, 1.401, 1984; A. Goti y col.; Tetrahedron Lett., 6.567, 1996; L. S. Liebeskind y col.; J. Org. Chem, 61, 2.594, 1996). Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetona, metil-etil-cetona,

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

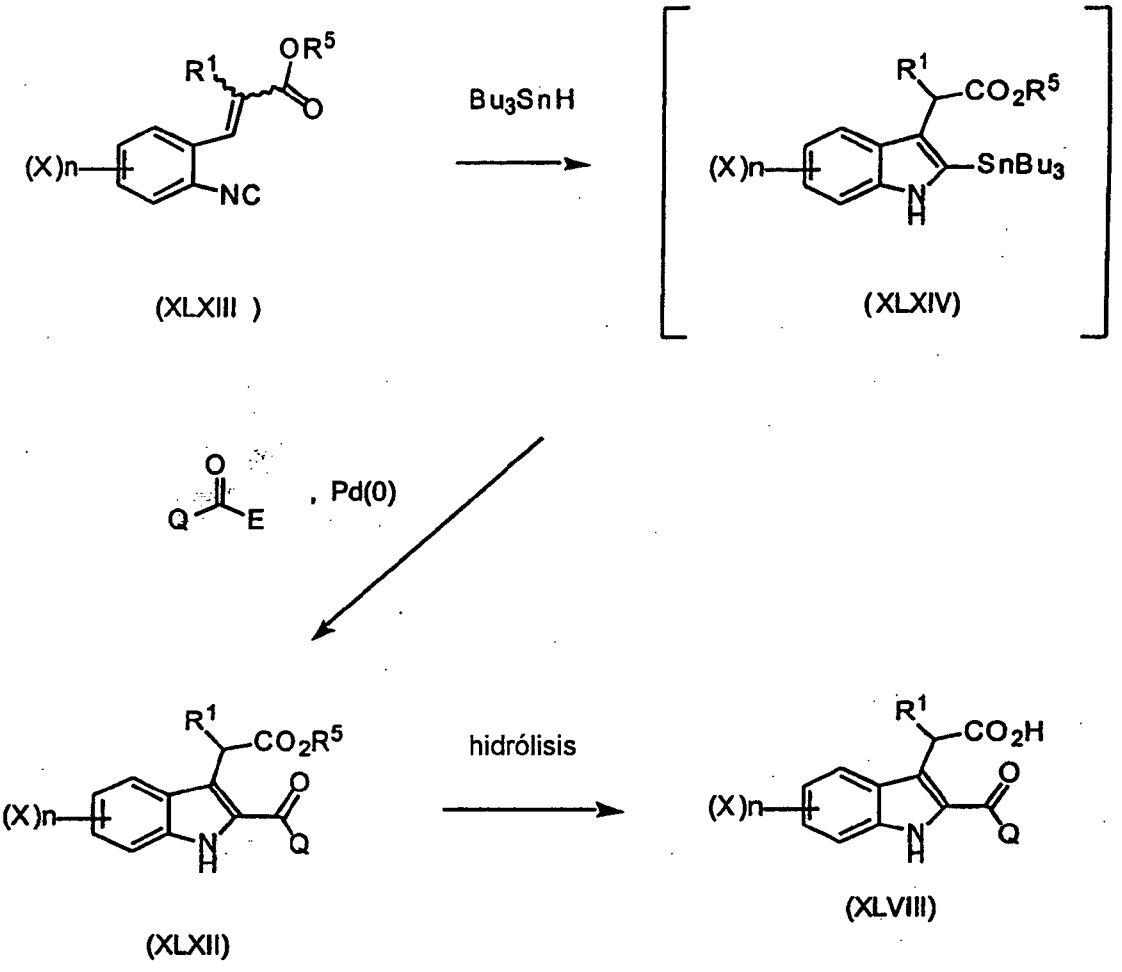
93

acetonitrilo, dioxano o tetrahidrofurano (THF). Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, habitualmente en el intervalo de 15 a 60°C, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, en general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas, sin embargo, si es necesario, se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. Un compuesto de fórmula (XLXII) se puede hidrolizar fácilmente para dar un compuesto de fórmula (XLVIII) en condiciones clásicas.

ESQUEMA 24

En otra realización, un compuesto de fórmula (XLVIII), en la que **Q**, **X**, $\mathbf{R^1}$ y **n** se definen como antes, se puede preparar como se ilustra en el Esquema 24.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés



(XLXIII)

(XLXIV)

(XLXII)

(XLVIII)

[R5 = alquilo C_{1-6}] [E = halo]

ESQUEMA 24

Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de fórmula (XLXIII), en la que **R^1**, **R^5**, **X** y **n** se definen como antes, con un hidruro de trialquil-estaño, v.g., hidruro de tributil-estaño habitualmente en presencia de un iniciador de radicales tal como 2,2'-azabis-isobutironitrilo (AIBN), produce el 2-estannilindol intermedio (XIV) vía una ciclación radicálica intramolecular como se describe en J. Am. Chem. Soc., 116, 3.127 (1994); T. Fukuyama y col. El intermedio (XLXIV) generado *in situ* se trata subsiguientemente con un haluro de acilo, en el que **Q** y **E** son como se han definido anteriormente, en presencia de un catalizador de paladio adecuado de acuerdo con el procedimiento de Stille (por ejemplo véase J. K. Stille y col; J. Am. Chem. Soc., 109, 813, 5.478 (1987) y J. Am. Chem. Soc., 106, 4.833 (1984)) para dar el indol

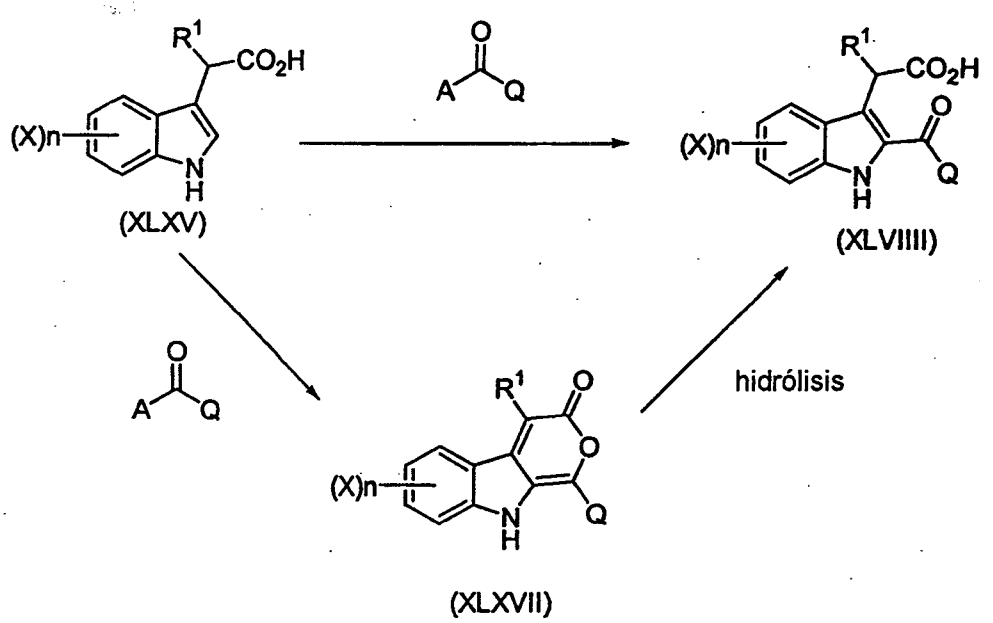
Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax : 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

(XLXII) que se puede hidrolizar a un compuesto de fórmula (XLVIII) por un procedimiento convencional.

Ejemplos del catalizador de paladio son tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), bis(dibencilidenacetona)paladio(0), bencil(cloro)-bis(trifenilfosfina)paladio(II), bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II).

ESQUEMA 25

En otra realización, un compuesto de fórmula (XLVIII), en la que **Q**, **X**, R^1 y **n** son como se han definido anteriormente, se puede preparar como se ilustra en el Esquema 25.



ESQUEMA 25

Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto (XLXV), en el que R^1, **X** y **n** son como se han definido anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula Q-C(O)-A dando un compuesto de fórmula (XLVIII), o un compuesto de fórmula (XLXVI) (véase, por ejemplo, U. Pindur y col., Liebigs Ann. Chem., 601 (1991) y C.J. Moody y col., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 3.249 (1988)) que se puede hidrolizar a un compuesto de fórmula (XLVIII) por un procedimiento convencional (véase, por ejemplo, E.B. Fray y col., Tetrahedron, 49, 439 (1993) y U. Pindur y col, J. Heterocycl. Chem. 29, 145 (1992)). En un compuesto de fórmula A-C(O)-Q, **A** se define de manera que el compuesto A-C(O)-Q sea, por ejemplo, un haluro de

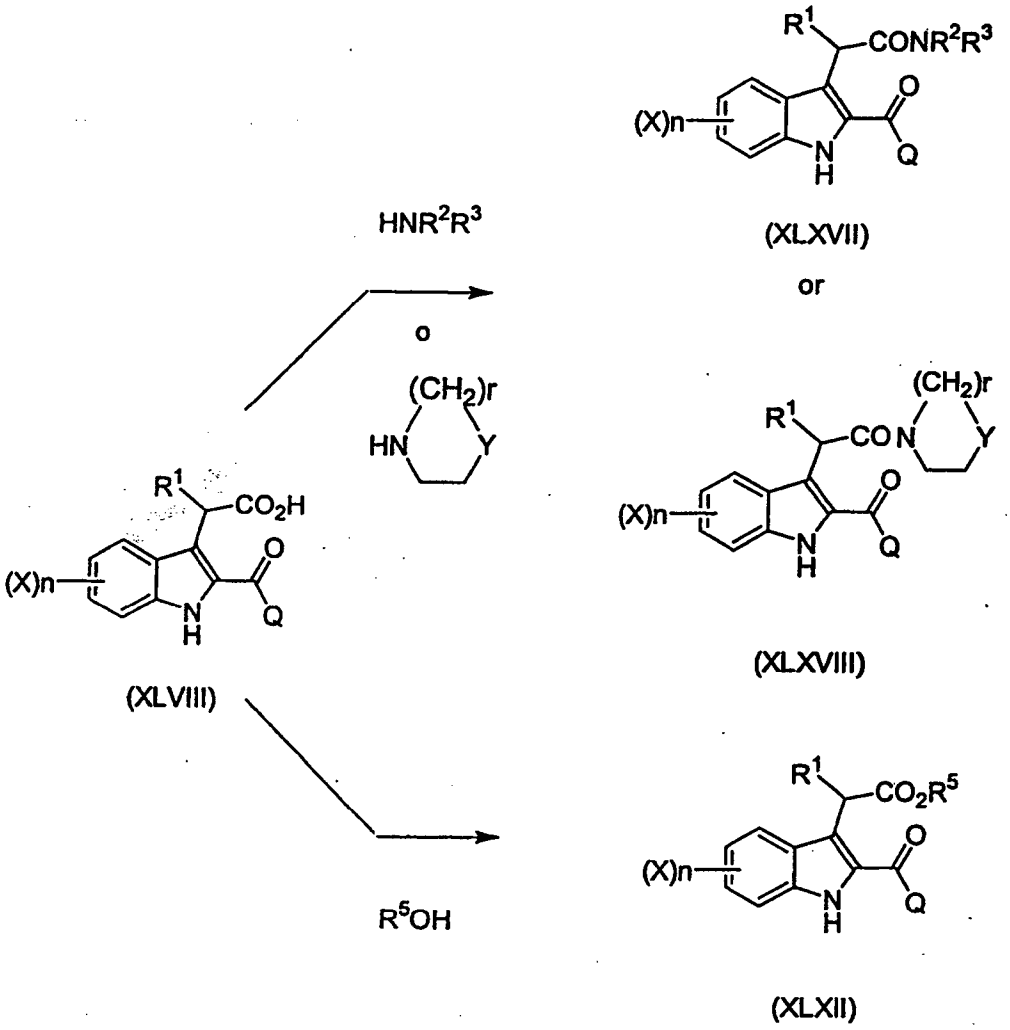
Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

acilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, anhídrido mixto carboxílico sulfónico, o similares. La reacción se puede efectuar en presencia o ausencia de catalizador, preferiblemente en presencia de catalizador tal como, trifluoruro de boro-éter dietílico, cloruro de estaño(IV), cloruro de aluminio, cloruro férrico, cloruro de zinc, yodo, hierro o similares. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, éter dietílico, diclorometano, 1,2-dicloroetano, disulfuro de carbono, nitrobenceno o nitrometano. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -78 a 210°C, habitualmente en el intervalo de -10°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, en general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas, sin embargo, si es necesario, se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

ESQUEMA 26

Los compuestos de ácido acético de fórmulas (XLVI) y (XLVIII) que están descritos en los Esquemas mencionados anteriormente, se pueden transformar fácilmente en la correspondiente amida, compuestos de fórmulas (XLXVII) Y (XLXVIII), o éster, compuesto de fórmula (XII), por cualquier método convencional conocido por los expertos en la técnica.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés



[R^5 = alquilo C_{1-6}]

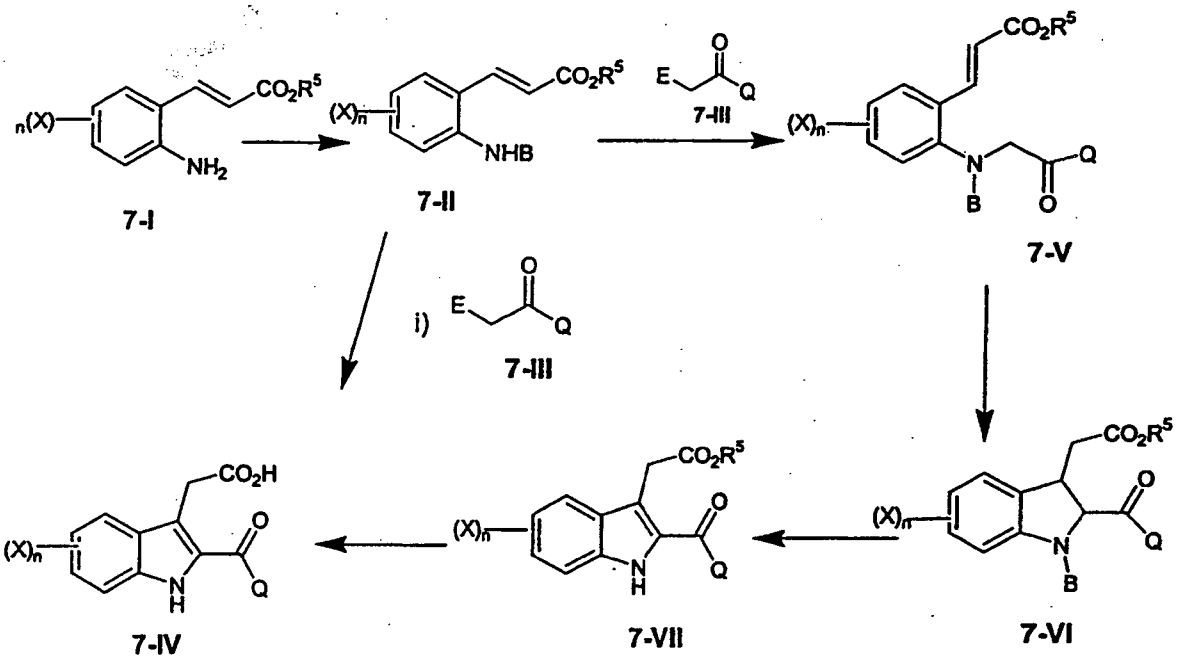
ESQUEMA 26

Como se muestra en el Esquema 26, los compuestos de fórmulas (XLXVII) y (XLXVIII) se pueden preparar fácilmente tratando los compuestos de ácido acético requeridos de fórmulas (XLVI) y (XLVIII) con una amina apropiada, en la R^2, R^3, Y y r son como se han descrito aquí en lo que antecede, en presencia de un reactivo copulante adecuado tal como, pero sin limitarse a ellos, 1-(dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (WSC), N,N'-diciclohexilcarbodiimidazol (DCC), carbonildiimidazol, fosforocianurato de dietilo (DEPC), o similares. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetona, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, tetrahidrofurano (THF) o piridina. Las temperaturas

Esther González García
e/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40 a 150°C, habitualmente en el intervalo de 15°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas, sin embargo, si es necesario, se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. Los compuestos de fórmulas (XLXV) y (XLVIII) también se pueden transformar fácilmente en el correspondiente éster por métodos convencionales.

ESQUEMA 27



(donde **B** es un grupo protector adecuado, R^5 es alquilo C_{1-6}, **E** es halo, **Q**, **X** y **n** son como se han definido anteriormente).

En el Esquema 7, el material de partida de fórmula 7-I se puede preparar de acuerdo con métodos familiares para los expertos en la técnica, incluyendo uno o más procedimientos sintéticos descritos en R. W. Carling, P. D. Leeson, K. Moore, J. D. Smith, C. R. Moyes, J. Med. Chem., 1993, páginas 3.397-3.408.

El compuesto de fórmula 7-II se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-I por tratamiento con una base y un agente electrófilo en un disolvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, o piridina opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos alquilo (C_{1-4}), preferiblemente piridina. Los electrófilos adecuados incluyen cloruro o anhídrido metanosulfonílico, o cloruro

Esther González García
e/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3816
Intérprete Jurado del idioma inglés

fenilsulfonílico en el que el resto fenilo de dicho fenilsulfonilo incluye opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre halo, nitro y alquilo (C_{1-4}). Disolventes adecuados incluyen diclorometano, dicloroetano, metil-terc-butil-éter, éter diisopropílico o tolueno, preferiblemente diclorometano. La temperatura de la reacción citada anteriormente puede variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente en torno a la temperatura ambiente (20-25°C) durante un período de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 18 horas.

El compuesto de fórmula 7-IV se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-II por tratamiento con una primera base y un agente alquilante de la fórmula 7-III en presencia de un disolvente seguida por reacción con una segunda base seguida por reacción con un ácido. Primeras bases adecuadas incluyen carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato de potasio. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, metil-etil-cetona, acetona o tetrahidrofurano, preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La reacción mencionada anteriormente se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a la temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de tiempo de aproximadamente 10 minutos a 5 horas, típicamente 15 minutos. Segundas bases adecuadas incluyen una solución acuosa de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, terc-pentóxido de sodio (seguido de agua), metóxido de sodio (seguido de agua) o terc-butóxido de potasio (seguido de agua), preferiblemente hidróxido de sodio. La reacción con la segunda base se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C, preferiblemente 100°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a 24 horas, típicamente 8 horas. Los ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o cloruro amónico acuosos, preferiblemente ácido clorhídrico. La reacción con el ácido se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a 50°C, preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 1/2 hora a aproximadamente 6 horas, típicamente aproximadamente 1 hora.

Alternativamente, la conversión del compuesto del fórmula 7-II en un compuesto de fórmula 7-IV se puede realizar en etapas. El compuesto de fórmula 7-V se puede preparar a partir del compuesto de fórmula 7-II por tratamiento con una

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

base y un agente alquilante de fórmula 7-III en presencia de un disolvente. Las bases adecuadas incluyen carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato de potasio. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, metil-etil-cetona, acetona o tetrahidrofurano, preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La temperatura para la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de tiempo de aproximadamente 10 minutos a 40 minutos, típicamente 30 minutos.

El compuesto de fórmula 7-VI se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-V por reacción con una base en presencia de un disolvente. Las bases adecuadas incluyen carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato de potasio. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, metil-etil-cetona, acetona o tetrahidrofurano, preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La temperatura para la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a 6 horas, preferiblemente 4 horas.

El compuesto de fórmula 7-VII se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-VI por reacción con una base en un disolvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,1,3,3-tetrametilguanidina, terc-pentóxido de sodio, metóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, preferiblemente metóxido de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o terc-butóxido de potasio. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, metil-etil-cetona, acetona o tetrahidrofurano, preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La temperatura para la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 0°C a 100°C, preferiblemente temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de 30 minutos a 5 horas, preferiblemente 1 hora.

El compuesto de fórmula 7-IV se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-VII por tratamiento con una base en un disolvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, terc-pentóxido

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

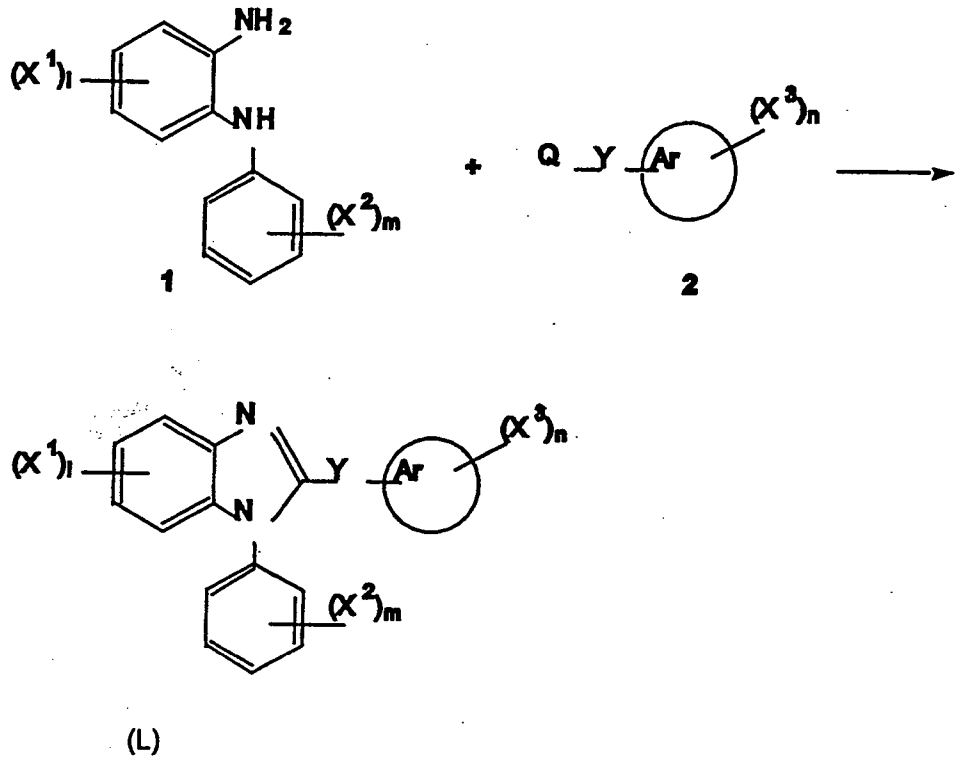
de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, preferiblemente hidróxido de sodio. Los disolventes adecuados incluyen un mezcla acuosa de metanol, etanol, alcohol isopropílico o tetrahidrofurano, preferiblemente metanol, que contiene agua. La temperatura para la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 10°C a 100°C, preferiblemente temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de 12 a 48 horas, preferiblemente 24 horas, para proporcionar la sal de carboxilato del compuesto de fórmula 7-IV que después se puede tratar con un ácido para proporcionar el compuesto de fórmula 7-IV.

El compuesto de fórmula 7-VI tiene átomos asimétricos y por lo tanto existe en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físicas y químicas por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo por cromatografía o cristalización fraccionada. El uso de todos estos isómeros, incluyendo las mezclas de diastereoisómeros y los enantiómeros puros, se considera que forman parte de la presente invención.

Un compuesto de fórmula (L) se puede preparar por cualquier procedimiento sintético aplicable a compuestos de estructura relacionada conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos que se describen en los Esquemas 28-34 son ilustrativos de la invención en los que, salvo indicación en contrario, **Ar**, X^1, X^2, X^3 e **Y** son como se han definido aquí en lo que antecede. Para la síntesis de compuestos de estructura relacionada a la de los compuestos de la presente invención, véase "Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compunds" in Heterocyclic Compunds, vol. 40, Preson, P. N. Compilador John Wiley & Sons, NY, 1981.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ESQUEMA 28



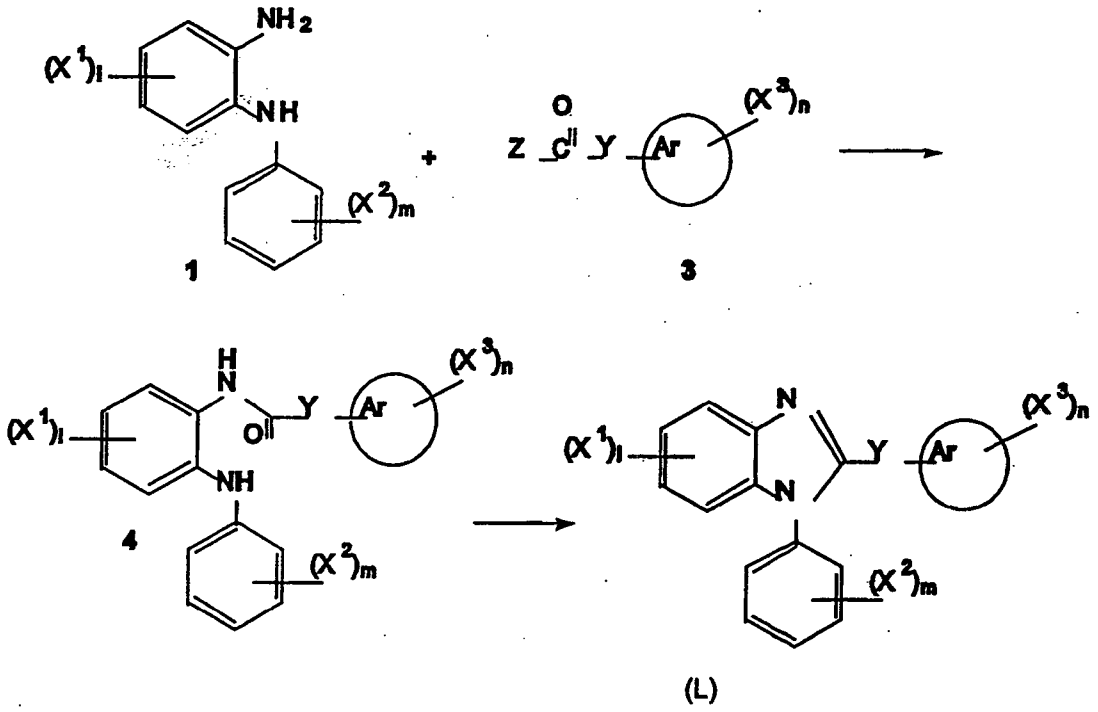
(L)

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (L) se puede preparar de acuerdo con la reacción representada en el Esquema I. En el presente ejemplo, un compuesto de fenilendiamina de fórmula 1 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 2 en la que el grupo **Q** es un resto de un ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, carboxamida, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, orto-éster, imino-éter, un carbaldehído o similares. La reacción se puede efectuar en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen benceno, tolueno, xileno, piridina, 1,2-dicloroetano, orto-diclorobenceno, nitrobenceno y diclorometano. Preferiblemente, la reacción se efectúa en presencia de un promotor tal como ácido clorhídrico, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, éter etílico de ácido polifosfórico, éter trimetilsilílico de ácido polifosfórico, ácido p-toluenosulfónico, cloruro de zinc (II) o similares. Cuando un compuesto de fórmula 2 es carboxaldehído, la reacción se puede efectuar en presencia de un oxidante tal como acetato cúprico, cloranil, o similares. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 250°C, habitualmente en el intervalo de 20°C a 200°C, pero si es

Esther González García
e/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 38 10
Intérprete Jurado del idioma Inglés

necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción puede variar, por lo general, de 5 minutos a 6 días, preferiblemente de 20 minutos a 1 día. Alternativamente, la reacción se puede efectuar en un tubo sellado o un autoclave bajo presión media (1-10 kg/cm^2) a alta (20-200 kg/cm^2) para acelerarla, preferiblemente en el intervalo de 2 a 150 kg/cm^2.

ESQUEMA 29



Alternativamente, los compuestos de fórmula (L) se pueden preparar por un procedimiento en dos etapas a partir de compuestos de fenilendiamina de fórmula 1 vía los compuestos de (N-acilamino)-fenilamina de fórmula 4 como se muestran en el Esquema 29. En la primera etapa, un compuesto de fenilendiamina de fórmula 1 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 3, en la que **Z** se selecciona entre halo, OH, -OR (**R** es alquilo C_{1-4}), -NH_2 y -OC(O)Y-Ar-(X3)n, por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica para formar amidas de fórmula 4. Por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula 3 es ácido carboxílico (es decir, **Z** es OH), la reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un reactivo copulante tal como 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), N,N-diciclohexil-carbodiimidazol (DCC), carbonildiimidazol, éster dietílico de ácido cianofosfónico o similares. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen acetona,

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 381.
Intérprete Jurado del idioma inglés

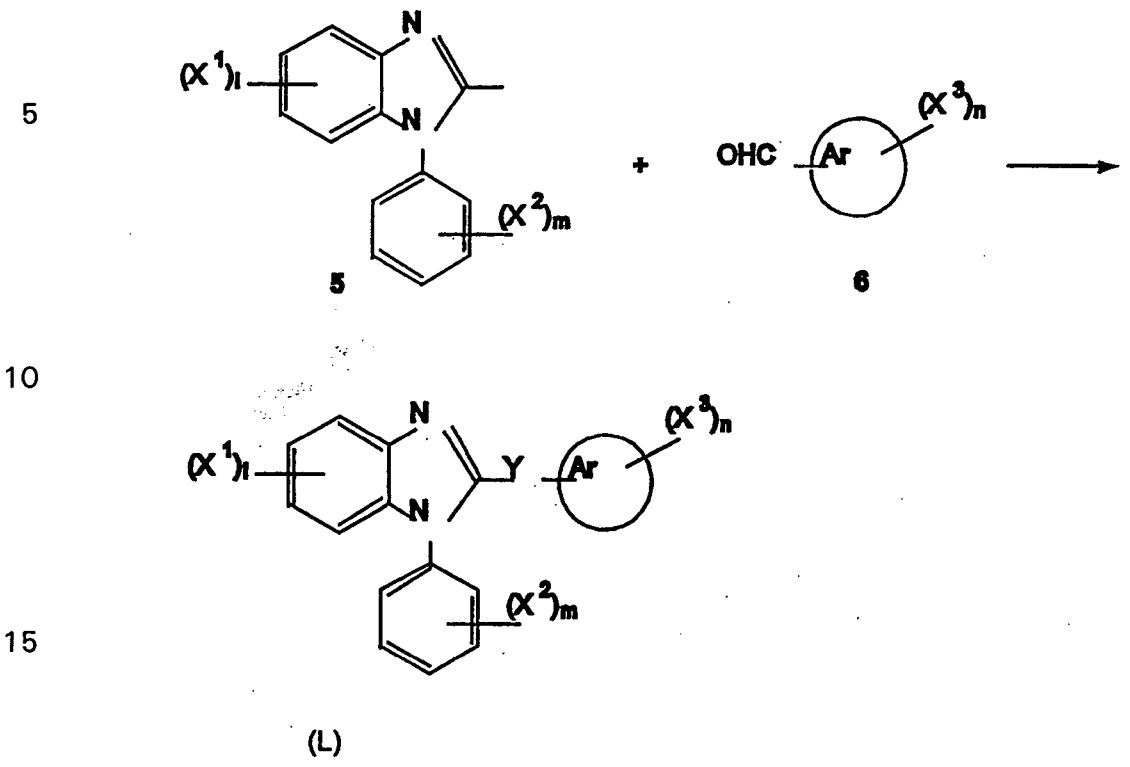
acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano y piridina.

En la siguiente etapa, los compuestos de fórmula (L) se proporcionan por ciclación de los compuestos de fórmula 4. La reacción se puede efectuar en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen benceno, tolueno, xileno, piridina, 1,2-dicloroetano, orto-diclorobenceno, nitrobenceno, diclorometano y etanol. Preferiblemente, la reacción se efectúa en presencia de un promotor tal como ácido clorhídrico, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, éter etílico de ácido polifosfórico, éter trimetilsilílico de ácido polifosfórico, cloruro de tionilo, ácido p-toluenosulfónico, o similares. Alternativamente, la reacción de ciclación se puede realizar en condiciones de reacción de tipo Mitsunobu, por ejemplo, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 250°C, habitualmente en el intervalo de 20°C a 200°C, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción puede variar, por lo general, de 5 minutos a 6 días, preferiblemente de 20 minutos a 1 día.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

105

ESQUEMA 30

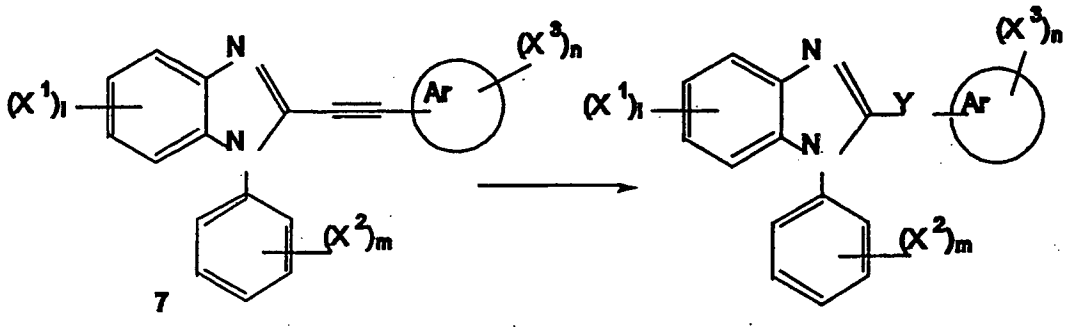


En otra realización, los compuestos de fórmula (L) en la que **Y** es C(H) = C(H) se pueden preparar como se indica en el Esquema 30. Así, los compuestos de 2-metil-bencimidazol de fórmula 5 se hacen reaccionar con aldehídos de fórmula 6 en presencia o ausencia de base. Cuando dicha reacción se efectúa en ausencia de base, la reacción se realiza preferiblemente en un tubo cerrado herméticamente o en un autoclave bajo presión media (1-10 kg/cm^2) a alta (20-200 kg/cm^2), preferiblemente en el intervalo de 2 a 150 kg/cm^2. La reacción se puede efectuar en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, nitrobenceno, ácido acético, anhídrido acético y similares. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100°C a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 20°C a 200°C, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción puede variar, por lo general, de 5 minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. Cuando dicha reacción se efectúa en presencia de una base, las temperaturas de reacción están generalmente

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 38 19
Intérprete Jurado del idioma inglés

en el intervalo de -100°C a 250°C, preferiblemente en el intervalo de -80°C a 20°C, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen THF, benceno, tolueno y xilenos. El tiempo de reacción puede variar, por lo general, de 5 minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. Las bases preferidas incluyen, por ejemplo, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; una amina tal como trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, piperidina o dimetilaminopiridina; y un alquil-litio tal como n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio, metil-litio o diisopropilamiduro de litio.

ESQUEMA 31



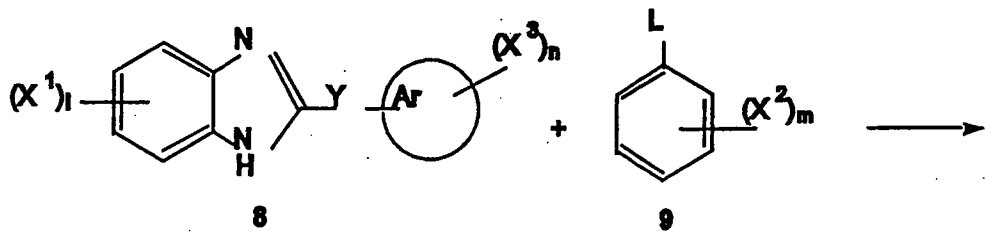
(L)

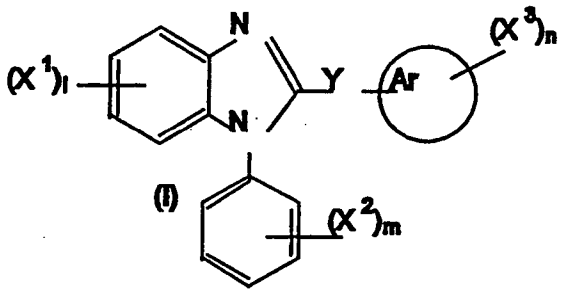
En otra realización, los compuestos de fórmula (L) en la que **Y** es C(H)=C(H) se pueden preparar por hidrogenación parcial de un compuesto de fórmula (L) en la que **Y** es C-≡-C como se representa en el Esquema 31. Los catalizadores preferidos incluyen, por ejemplo, catalizadores basados en níquel tales como níquel P-2 y boruro de níquel (Choi, J; Yoon, N. M. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 1.057) y catalizadores basados en paladio tales como el catalizador de Lindlar y Pd/W. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico y éter diisopropílico. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 200°C, habitualmente en el intervalo de 20°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

bajas o más altas. El tiempo de reacción es, por lo general, de 5 minutos a 6 días, preferiblemente de 100 minutos a 5 días.

ESQUEMA 32





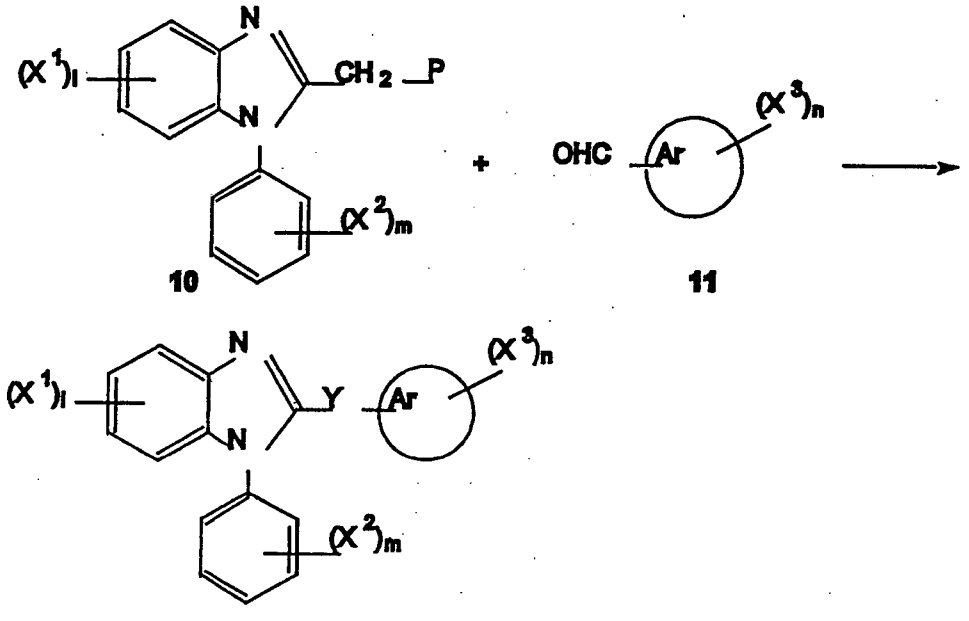
(L)

Los compuestos de fórmula (L) también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 8 con un compuesto de fórmula 9 de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 32. En el Esquema 32, el compuesto de fórmula 8 se puede sintetizar por cualquiera de los métodos descritos en los Esquemas 28 a 31 aquí en lo que antecede. El grupo L de los compuestos de fórmula 9 se selecciona entre grupos desplazables adecuados, por ejemplo, halo tal como fluoro, cloro, bromo o yodo, y sulfoniloxi tal como trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi, todos ellos fácilmente obtenibles por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Preferiblemente, la presente reacción se efectúa en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalino-térreo, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, o en presencia de una base orgánica, por ejemplo una amina, tal

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax : 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

como trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilamina o dimetilaminopiridina. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen acetona, acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano y piridina. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 200°C, habitualmente en el intervalo de 20°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, por lo general, de 5 minutos a 6 días, preferiblemente de 30 minutos a 5 días. Convenientemente, la reacción se puede efectuar en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cobre (0), cloruro cuproso, óxido cuproso, yoduro cuproso, bromuro cuproso o cloruro cuproso.

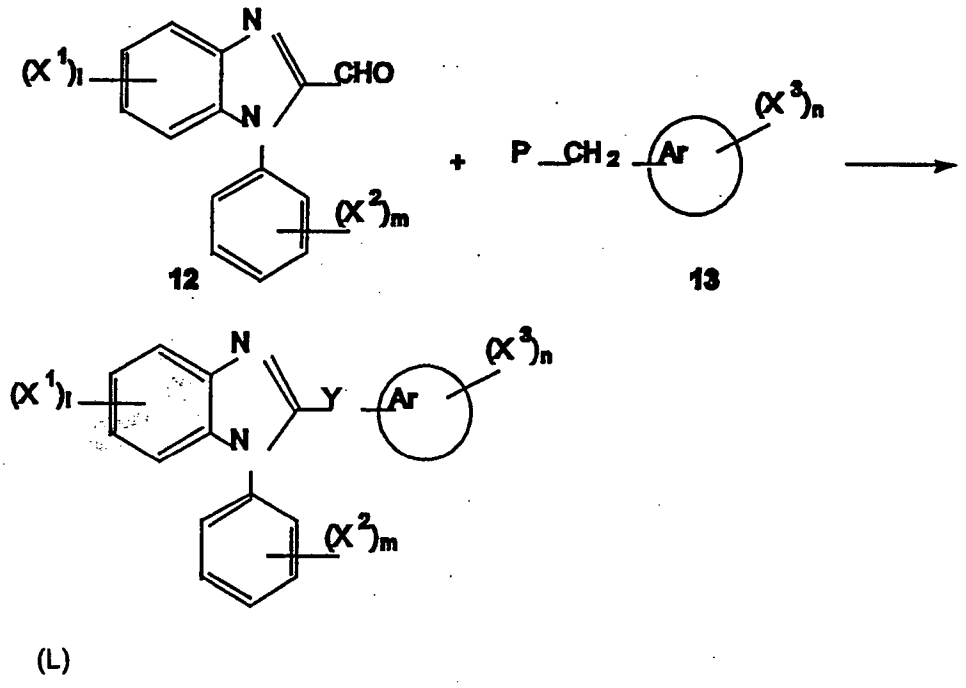
ESQUEMA 33



(L)

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ESQUEMA VII



(L)

Alternativamente, los compuestos de fórmula (L) en la que **Y** es C(H) = C(H) se pueden preparar por reacción de un aldehído adecuado con una sal de fosfonio (Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. Chem. Rev. 1989, 89, 863) o dialquil-fosfonato adecuada (Seguineau; Villieras, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 477) como se representa en los Esquemas 33 y 34, en los que **P** es una sal de fosfonio o dialquil-fosfonato adecuada. Para referencias apropiadas, véase DE1939809A.

El término "tratar", como se utiliza aquí, se refiere a retardar o invertir el progreso de, o aliviar o prevenir ya sea el trastorno o la condición a la que se aplica el término "tratar", o uno o más síntomas de dicho trastorno o condición. El término "tratamiento", como se utiliza aquí, se refiere al acto de tratar una enfermedad o condición, según el término "tratar" definido anteriormente.

Esta invención se refiere tanto a métodos de tratamiento de migraña en los que se administran juntos el agonista del receptor $5HT_1$, cafeína con un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2) como parte de la misma composición farmacéutica, así como a los métodos en los que estos tres agentes activos se administran por separado, como parte de un régimen de dosificación apropiado diseñado para obtener los beneficios de la terapia de combinación. El régimen de dosificación apropiado, la

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

cantidad de cada dosis administrada, y los intervalos entre dosis de los agentes activos dependerán del agonista de $5HT_1$ y del inhibidor de COX-2 que se estén utilizando, del tipo de formulaciones farmacéuticas que se estén utilizando, de las características del sujeto que se esté tratando y de la intensidad de la migraña. En general, para llevar a cabo los métodos de esta invención, el agonista del receptor $5HT_1$ se administrará por vía oral a un ser humano adulto con un peso medio de 70 kg en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg al día, en dosis únicas o fraccionadas, y la cafeína y el inhibidor de COX-2 se administrarán en dosis únicas o fraccionadas. La cafeína se administrará en cantidades en el intervalo de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 200 mg al día, preferiblemente alrededor de 30 mg a alrededor de 100 mg al día, dependiendo de la intensidad del dolor de cabeza y de la ruta de administración. Los inhibidores de COX-2 se administrarán, generalmente, en cantidades comprendidas en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mg al día, dependiendo del inhibidor de COX-2, de la intensidad del dolor de cabeza y de la ruta de administración. Los inhibidores de COX-2 se pueden administrar por vía oral, intranasal, intravenosa, como supositorio rectal o utilizando una formulación "flash" (es decir, dejando que la medicación se disuelva en la boca sin necesidad de utilizar agua).

Las Tablas siguientes ilustran los intervalos de dosificación preferidos para ciertos agonistas específicos de $5HT_1$ cuando se utilizan en combinación con inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

TABLA 1

AGONISTA DE $5HT_1$	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN PARA LA MEDICACIÓN TOMADA	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN PARA LA MEDICACIÓN TOMADA INTRANASALMENTE (mg)
Eletriptano	20 a 80	-
Rizatriptano	5 a 10	-
Zolmitriptano	1 a 5	-
Sumatriptano	25 a 100	5 a 20
Naratriptano	1 a 5	-
Dihidroergotamina	-	0,5 a 2
Ergotamina	0,5 a 2	-

TABLA 2

CAFEÍNA	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN (mg)
	15 a 200

TABLA 3

Inhibidores de COX-2	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN (mg) P.O.
VIOXX®	10 a 100

Los agonistas del receptor $5HT_1$ con cafeína y un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2) que se emplean en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar a solas (tres agentes activos administrados juntos o separados) o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Pueden formularse de manera convencional utilizando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Tales compuestos se pueden administrar por vía oral, bucal, intranasal, parenteral (v.g., intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal, o en forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

Para administración oral (los tres agentes activos administrados juntos o

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

separados), las composiciones farmacéuticas pueden tener forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas que se preparan por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (v.g., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil-metilcelulosa); cargas (v.g., lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio), lubricantes (v.g., estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (almidón de patata o almidón-glicolato sódico); o agentes humectantes (v.g., lauril-sulfato de sodio). Los comprimidos se pueden revestir por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tener forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para reconstituirlo con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden obtenerse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (v.g., jarabe de sorbitol, metil-celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (v.g., lecitina o acacia); vehículos no acuosos (v.g., aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (v.g., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para administración bucal, la composición (tres agentes activos administrados juntos o por separado) pueden tener forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Los agonistas de $5HT_1$ de la invención y sus sales con un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2) se pueden formular para administración parenteral (tres agentes activos administrados juntos o por separado) por inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateterización convencionales o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria, v.g., en ampollas o envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tener formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Alternativamente, los ingredientes activos (tres agentes activos administrados juntos o por separado) pueden estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, v.g., agua exenta estéril de pirógenos, antes de su uso.

Los agonistas de $5HT_1$ de estas invención y sus sales con cafeína y un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2) también se pueden formular (tres agentes activos administrados juntos o por separado) en composiciones rectales tales como

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

supositorios o enemas de retención, v.g., que contengan bases convencionales de supositorios tales como manteca de cacao y otros glicéridos.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención (tres agentes activos administrados juntos o por separado) se liberan convenientemente en forma de una solución o suspensión a partir de un envase pulverizador de bomba que es estrujado o bombeado por el paciente o como una presentación de pulverizador en aerosol a partir de un envase presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, v.g., dicloro-difluorometano, tricloro-trifluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación pueden ser determinada proporcionando una válvula para descargar una cantidad medida. El contenedor presurizado o nebulizador pueden contener una solución o suspensión del compuesto activo. Se pueden formular cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, a partir de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones en aerosol (tres agentes activos administrados juntos o por separado) para el tratamiento de migraña en seres humanos adultos de tamaño medio se preparan preferiblemente de manera que cada dosis medida o aplicación de aerosol contiene 20 μg a 1.000 μg de los compuestos activos de la invención. La dosis diaria global con un aerosol generalmente estará dentro del intervalo de aproximadamente 100 μg a 10 mg. La administración se podrá hacerse varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, dando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

La actividad agonista del receptor $5HT_1$ de un compuesto o sal se puede medir en ensayos de unión a receptores *in vitro*, como se describe para el receptor $5HT_{1A}$, utilizando corteza cerebral de rata como fuente del receptor y [^{3}H]8-OH-DPAT como radioligando (D. Hoyer y col., Europ. J. Pharmacol., 1985; 118: 13) y como se describe para el receptor $5HT_{1D}$, utilizando caudado bovino como fuente de receptor y [^{3}H]5-HT como radioligando (R.E. Heuring y S.J. Peroutka, J. Neuroscience, 1987; 7: 894).

La actividad *in vitro* de un compuesto en el sitio de unión a $5HT_{1D}$ se puede determinar de acuerdo con el procedimiento siguiente. Se homogeneiza tejido de caudado bovino y se suspende en 20 volúmenes de un tampón que contiene TRIS-hidrocloruro (hidrocloruro de tris[hidroximetil]aminometano) 50 mM a pH 7,7.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Después se centrifuga el homogenato a 45.000 G durante 10 minutos. Luego se descarta el sobrenadante y el sedimento resultante se resuspende en aproximadamente 20 volúmenes de tampón TRIS-hidrocloruro 50 mM a pH 7,7. Después, esta suspensión se preincuba durante 15 minutos a 37°C, después de lo cual la suspensión se centrifuga de nuevo a 45.000 G durante 10 minutos y el sobrenadante se descarta. El sedimento resultante (aproximadamente 1 gramo) se resuspende en 150 ml de un tampón de TRIS-hidrocloruro 15 mM que contiene 0,01 por ciento de ácido ascórbico con un pH final de 7,7 y que contiene también pargilina 10 mM y cloruro de calcio 4 mM ($CaCl_2$). La suspensión se mantiene en hielo al menos 30 minutos antes de utilizarla.

Luego se incuba el inhibidor, testigo o vehículo, de acuerdo con el siguiente procedimiento. A 50 ml de una solución de 20% de dimetil-sulfóxido (DMSO)/80% de agua destilada se añaden 200 ml de 5-hidroxitriptamina tritiada (2 nM) un tampón de TRIS-hidrocloruro 50 mM que contiene 0,01 por ciento de ácido ascórbico a pH 7,7 y que contiene también pargilina 10 mM y cloruro de calcio 4 mM, más 8-hidroxi-DPAT (dipropilaminotetralina) 100 nM y mesulergina 100 nM. A esta mezcla, se añaden 750 ml de tejido caudado bovino, y la suspensión resultante se somete a vórtice para garantizar una suspensión homogénea. Después, la suspensión se incuba en un baño de agua con sacudimiento durante 30 minutos a 25°C. Una vez terminada la incubación, la suspensión se filtra utilizando filtros de fibra de vidrio (v.g., filtros Whatman GF/B). Luego, el sedimento se lava tres veces con 4 ml de un tampón de TRIS-hidrocloruro 50 mM a pH 7,7. Después, el sedimento se pone en un vial de centelleo con 5 ml de fluido de centelleo (aquasol 2), y se deja asentar durante una noche. Se puede calcular la inhibición porcentual para cada dosis del compuesto. Después se puede calcular un valor de CI_{50} a partir de los valores de inhibición porcentual.

La capacidad de un compuesto o sal para unirse a receptores $5HT_{1A}$ se puede determinar de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se homogeneiza tejido de corteza cerebral de ratas y se divide en muestras de 1 gramo y se diluye con 10 volúmenes de solución de sacarosa 0,32 M. Después la suspensión se centrifuga a 900 G durante 10 minutos y el sobrenadante se separa y se recentrifuga a 70.000 G durante 15 minutos. El sobrenadante se descarta y el sedimento se resuspende en 10 volúmenes de TRIS-hidrocloruro 15 mM a pH 7,5. La suspensión se deja incubar durante 15 minutos a 37°C. Una vez terminada la preincubación, la suspensión se

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

centrifuga a 70.000 G durante 15 minutos y el sobrenadante se descarta. El sedimento de tejido resultante se resuspende en un tampón de TRIS-hidrocloruro 50 mM a pH 7,7 que contiene cloruro de calcio 4 mM y 0,01 por ciento de ácido ascórbico. El tejido se guarda a -70°C hasta que está listo para el experimento. El tejido se puede descongelar inmediatamente antes de su uso, diluirlo con pargilina 10 mM y mantenerlo sobre hielo.

Después se incuba el tejido de acuerdo con el procedimiento siguiente. Se preparan cincuenta microlitros de testigo, inhibidor o vehículo (concentración final 1 por ciento de DMSO) y varias dosificaciones. A esta solución se añaden 200 ml de DPAT tritiado a una concentración de 1,5 nM en un tampón de TRIS-hidrocloruro 50 mM a pH 7,7 que contiene cloruro de calcio 4 mM, 0,01 por ciento de ácido ascórbico y pargilina. A esta solución se añaden luego 750 ml de tejido y la suspensión resultante se somete a vórtice para garantizar la homogeneidad. Luego se incuba la suspensión en un baño de agua con sacudimiento durante 30 minutos a 37°C. Después, la solución se filtra, se lava dos veces con 4 ml de TRIS-hidrocloruro 10 mM a pH 7,5 que contiene cloruro de sodio 154 mM. Se calcula la inhibición porcentual para cada dosis de compuesto, testigo o vehículo. Se calculan los valores de CI_{50} a partir de los valores de inhibición porcentual.

Las actividades agonista y antagonista de los compuestos en los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1D} se pueden determinar utilizando una sola concentración de saturación, de acuerdo con el procedimiento siguiente. Se decapitan cobayas Hartley machos y se separan los receptores 5-HT_{1A} por disección del hipocampo, mientras que los receptores 5-HT_{1D} se obtienen cortando hasta 350 mM, en un cortador de tejidos McIlwain, y separando por disección la sustancia negra de los cortes apropiados. Los tejidos individuales se homogeneizan en tampón HEPES 5 mM que contiene EGTA 1 mM (pH 7,5) utilizando un homogeneizador manual de vidrio-Teflon® y se centrifugan a 35.000 g durante 10 minutos a 4°C. Los sedimentos se resuspenden en tampón HEPES 100 mM que contiene EGTA 1 mM (pH 7,5) hasta una concentración final de proteína de 20 mg (hipocampo) o 5 mg (sustancia negra) de proteína por tubo. Se añaden los siguientes agentes de manera que la mezcla de reacción en cada tubo contenga $MgCl_2$ 2,0 mM, ATP 0,5 mM, cAMP 1,0 mM, IBMX 0,5 mM, fosfocreatina 10 mM, creatina-fosfoquinasa 0,31 mg/ml, GTP 100 mM y 0,5-1 microcurios de [^{32}P]-ATP (30 Ci/mmol: NEG-003 - New England Nuclear). Se inicia la incubación por adición de tejido a tubos de microcentrífuga siliconizados (por

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

triplicado) a 30°C durante 15 minutos. Cada tubo recibe 20 ml de tejido, 10 ml de fármaco o tampón (a 10 X concentración final), 10 ml de agonista 32 nM o tampón (a 10 X concentración final), 20 ml de forscolina (concentración final 3 mM) y 40 ml de la mezcla de reacción precedente. La incubación se termina por adición de 100 ml de SDS al 2%, cAMP 1,3 mM, solución de ATP 45 mM que contiene 40.000 dpm de [^{3}H]-cAMP (30 Ci/mmol: NET-275 - New England Nuclear) para vigilar la recuperación de cAMP a partir de las columnas. La separación de [^{32}P]-ATP y [^{32}P]-cAMP se produce utilizando el método de Salomon y col., Analitical Biochemistry, 1974, 58, 541-548. La radiactividad se cuantifica por recuento por centelleo del líquido. La inhibición máxima se define por (R)-8-OH-DPAT 10 mM para receptores 5-HT$_{1A}$, y 5-HT 320 nM para receptores 5-HT$_{1D}$. Las inhibiciones porcentuales por los compuestos de ensayo se calculan después en relación con el efecto inhibidor de (R)-8-OH-DPAT para receptores 5-HT$_{1A}$ o 5-HT para receptores 5-HT$_{1D}$. La inversión de la inhibición inducida por agonista de actividad de adenilato-ciclasa estimulada por forscolina se calcula en relación con el efecto agonista 32 nM.

Los compuestos se pueden ensayar para determinar su actividad *in vivo* en una prueba de antagonismo de hipotermia inducida por agonista de 5-HT$_{1D}$ en cobayas de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Como sujetos en el experimento, se utilizan cobayas Hartley machos de Charles River, de 250-275 gramos de peso a la llegada y 300-600 gramos en el ensayo. Los cobayas se alojan en condiciones normales de laboratorio según una pauta de iluminación desde las 7 a.m. hasta las 7 p.m. durante al menos siete días antes del experimento. Disponen libremente de agua y comida hasta el momento del ensayo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como soluciones en un volumen de 1 ml por kg. El vehículo utilizado se varía dependiendo de la solubilidad del compuesto. Los compuestos de ensayo se administran típicamente, o bien sesenta minutos oralmente (p.o.) o 0 minutos subcutáneamente (s.c.) antes que un agonista de 5-HT$_{1D}$, tal como [3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(3-nitropiridin-3-il)-amina, que se puede preparar como se describe en la Patente PCT Nº de publicación WO 93/11106, publicada el 10 de Junio de 1993, que se administra a una dosis de 5,6 mg/kg, s.c. Antes de tomar la primera lectura de la temperatura, cada cobaya se sitúa en una caja de zapatos de plástico transparente que contiene virutas de madera y un suelo de rejilla metálica y se dejan aclimatar al entorno

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

durante 30 minutos. Luego son animales se devuelven a la misma caja de zapatos después de cada lectura de la temperatura. Antes de cada medición de temperatura, cada animal se sujeta firmemente con una mano durante un período de 30 segundos. Se utiliza un termómetro digital con una pequeña sonda para animales para las mediciones de temperatura. La sonda está hecha de nailon semiflexible con un extremo de epoxi. La sonda de temperatura se inserta 6 cm en el recto y se mantiene allí durante 30 segundos o hasta que se obtiene un registro estable. Después se registran las temperaturas.

En experimentos de rastreo p.o., se hace una lectura de la temperatura basal "antes del fármaco" a un tiempo de -90 minutos, se administra el compuesto de ensayo a un tiempo de -60 minutos y se toma una lectura adicional a un tiempo de -30 minutos. Luego se administra el agonista de 5-HT_{1D} a 0 minutos y se toman las temperaturas 30, 60, 120 y 240 minutos más tarde.

En experimentos de rastreo subcutáneos, se hace una lectura de la temperatura basal antes del fármaco a tiempo -30 minutos. El compuesto de ensayo y los agonistas de 5-HT_{1D} se administran simultáneamente y se toman las temperaturas 30, 60, 120 y 240 minutos más tarde.

Se analizan los datos por análisis de variantes de dos vías con medidas repetidas en análisis de Newman-Keuls post hoc.

La actividad del agonista de 5-HT_1 se puede determinar por ensayos de unión al receptor *in vitro*, como se describe para el receptor 5-HT_{1A} utilizando corteza cerebral de rata como fuente del receptor y [^{3}H]-8-OH-DPAT como radioligando [D. Hoyer y col., Eur. J. Pharm., 118, 13 (1985)] y como se describe para el receptor 5-HT_{1D} utilizando caudado bovino como fuente receptora y [^{3}H]-serotonina como radioligando [R.E. Heuring y S.J. Peroutka, J. Neuroscience, 7, 894 (1987)]. De los compuestos activos ensayados, todos presentaron una CI_{50} en cualquiera de los ensayos de 1 mM o menos.

Los compuestos y sus sales se pueden evaluar como agentes anti-migraña ensayando el grado en el que mimetizan a sumatriptano en la contracción de tira de vena safenosa aislada de perro (P.P.A. Humphrey y col., Br. J. Pharmacol., 1988; 94: 1.128). Este efecto puede ser bloqueado por metiotepina, un conocido antagonista de serotonina. Se sabe sumatriptano es útil en el tratamiento de migraña y produce un incremento selectivo en la resistencia vascular carótida en el perro anestesiado. Ha sido sugerido que esto es la base de su eficacia por Fenwick y col., British Journal

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

of Pharmacology., 1989; 96: 83.

La actividad de los inhibidores de COX-2 de la presente invención se puede demostrar por los siguiente ensayos.

Ensayo de COX-1 basado en células humanas

Se obtiene sangre periférica humana de voluntarios sanos y se diluye a un volumen de 1/10 con solución de citrato de sodio al 3,8%. El plasma rico en plaquetas se obtiene inmediatamente y se lava con cloruro de sodio 0,14 M que contiene Tris-HCl 12 mM (pH 7,4) y EDTA 1,2 mM. Después se lavan las plaquetas con tampón para plaquetas (tampón Hans (libre de calcio) que contiene 0,2% de BSA y Hepes 20 mM). Finalmente, las plaquetas lavadas humanas (HWP) se suspenden en tampón para plaquetas a la concentración de $2,85 \times 10^8$ células/ml y se conservan a temperatura ambiente hasta su uso. La suspensión de HWP (alícuotas de 70 μl, $2,0 \times 10^7$ células/ml al final) se ponen en una placa de fondo en U de 96 pocillos y se añaden alícuotas de 10 μl de $CaCl_2$ 12,6 mM. Se incuban las plaquetas con A23187 (10 μM al fina, Sigma) con compuesto de ensayo (0,1 - 100 μM) disuelto en DMSO (concentración final, menor que 0,01%) a 37°C durante 15 minutos. La reacción se detiene por adición de EDTA (7,7 mM al final) y TxB2 en el líquido sobrenadante, cuantificado usando un estuche de radioinmunoensayo (Amersham) de acuerdo con el procedimiento de fabricante.

Ensayo de COX-2 basado en células humanas

Inhibición de la actividad de COX-2 después de la inducción de COX-2 por hIL-1β

El ensayo de COX-2 basado células humanas se lleva a cabo como se ha descrito previamente (Moore y col., *Inflam. Res.*, **45**, 54, 1996). Células endoteliales de vena umbilical humana, confluentes, (HUVECs, Morinaga) en una placa de 96 pocillos de fondo en U se lavan con 100 μl de RPMI 1640 que contiene 2% de FCS y se incuban con hIL-1β (concentración final 300 U/ml, R & D Systems) a 37°C durante 24 h. Después de lavar, las HUVECs activadas se estimulan con A23187 (concentración final 30 μM) en tampón de Hanks que contiene 0,2% de BSA, Hepes 20 mM y compuesto de ensayo (0,1 nM - 100 μM) disuelto en DMSO (concentración final menor que 0,01%) a 37°C durante 15 minutos. 6-Ceto-PGF1α, el metabolito estable de PGI2, en el sobrenadante se cuantifica después de dilución adecuada utilizando un estuche de radioinmunoensayo (Amersham) de acuerdo con el procedimiento del fabricante.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

119

Inhibición de COX-2 durante la fase de inducción

Células endoteliales de vena umbilical humana confluentes (HEVECs, Morinaga) en una placa de fondo en U de 96 pocillos se lavan con 100 μl de RMPI 1640 que contiene 2% de FCS y compuesto de ensayo (0,1 nM - 100 μM) disuelto en DMSO (concentración final, menor que 0,01%) y se incuban con hIL-1β (concentración final 300 U/ml, R & D Systems) a 37°C durante 24 h. Después del lavado, las HUVECs se estimulan con A23187 (concentración final 30 μM) en tampón de Hanks que contiene 0,2% de BSA y Hepes 20 mM a 37°C durante 15 minutos. 6-Ceto-PGF1α, un metabolito estable de PGI2, en el sobrenadante se cuantifica después de una dilución adecuada utilizando un estuche de radioinmunoensayo (Amersham) de acuerdo con el procedimiento del fabricante.

Ensayos in vivo

Edema inducido por carragenano en pie de rata

Ratas Sprague-Dawley machos (de 5 semanas de edad, Charles River, Japón) se mantienen en ayunas durante una noche. Se traza una línea utilizando un rotulador por encima de tobillo de la pata trasera derecha y se mide el volumen de la pata (V0) por desplazamiento de agua utilizando un pletismómetro (Muromachi). Los animales reciben oralmente, o bien vehículo (metil-celulosa al 0,1% o Tween 80 al 5%), o un compuesto de ensayo (2,5 ml por 100 gramos de peso corporal). Una hora más tarde, los animales se inyectan intradérmicamente con λ-carragenano (0,1 ml de suspensión al 1% p/v en solución salina, Zushikagaku) en la pata trasera derecha (Winter y col., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544, 1962; Lombardino y col., *Arzneim. Forsch.*, **25**, 1.629, 1975) y tres horas más tarde se mide el volumen de la pata (V3) y se calcula el incremento de volumen (V3-V0). Ya que la inhibición máxima obtenible con AINES clásicos es 60-70%, se calculan los valores ED30.

Ulceración gástrica en ratas

Se estima la ulcerogénesis gástrica del compuesto de ensayo por una modificación del método convencional (Ezer *y col., J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 655, 1976: Cashin *y col., J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 330 -336, 1977). Ratas Sprague-Dawley machos (5 semanas de edad, Charles River Japón), matenidas en ayunas durante una noche, reciben oralmente, o bien vehículo (metil-celulosa al 0,1% o Tween 80 al 5%) o un compuesto de ensayo (1 ml por gramos de peso corporal). Seis horas después, se sacrifican los animales por dislocación cervical. Se estirpan los estómagos y se inflan con solución de formalina al 1% (10 ml). Se abren los

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

estómagos haciendo una incisión a lo largo de la curvatura mayor. A partir del número de ratas que presentaba al menos una úlcera gástrica o erosión hemorrágica (incluyendo equimosis), se calcula la incidencia de ulceración. Los animales no tienen acceso a agua ni a comida durante el experimento.

Análisis de los datos

Se utilizan paquetes de programas estadísticos SYSTAT (SYSTAT, INC.) Y StatView (Abacus Concepts, Inc.) para Macintosh. Las diferencias entre el grupo tratado con compuesto de ensayo y el grupo testigo se ensayan usando ANOVA. Los valores de CI_{50} (ED30) se calculan a partir de la ecuación para la línea de regresión log-lineal de concentración (dosis) frente a inhibición porcentual.

La selectividad para COX-2 se puede determinar por cociente en términos de valor de CI_{50} de la inhibición para COX-1 a inhibición para COX-2. En general, puede decirse que un compuesto que presenta un cociente de inhibición COX-1/COX-2 mayor que 2 tiene buena selectividad para COX-2.

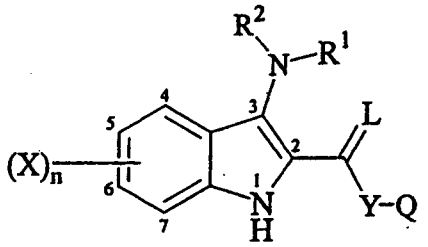
Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9408 Fax: 91 319 38 10
Intérprete Jurado del idioma inglés

121

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de migraña que comprenden un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cafeína con

(a) un compuesto de la fórmula:



(I)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; R^2 es $C(=L')R^3$ o SO_2R^4; **Y** es un enlace directo o alquileno C_{1-4}; **L** y **L'** son independientemente oxígeno o azufre;

Q se selecciona entre lo siguiente:

(Q-a) alquilo C_{1-6},

(Q-b) alquilo C_{1-4} sustituido con halo,

(Q-c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, hidroxi y halo,

(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, nitro, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, SO_2N(alquilo $C_{1-4})_2$, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

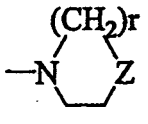
(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido

Esther González García
e/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax : 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5, y

(Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5;

R^3 es $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ o un grupo de fórmula:



;

Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR^5;

R^4 es alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-OH, $-NR^7R^8$, fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} sustituido con halo;

R^5 es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

R^6 es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y nitro;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre lo siguiente:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino y di-(alquil C_{1-4})-amino,

(c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4},

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

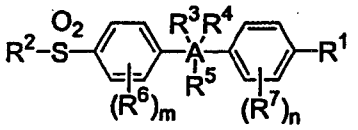
(d) alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, y

(f) alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y CN;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4} tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y CN;

m es 0, 1 ó 2; **n** es 0, 1, 2 ó 3; y **r** es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:



(XX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XX se definen como sigue:

A es un heterociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, o un carbociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, en el que el 4-(sulfonil)-fenilo y el fenilo 4-sustituido en la fórmula (I) están unidos a átomos anulares del Anillo A adyacente a cada uno de los otros;

R^1 es arilo o heteroarilo, estando el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4} carbonilo, hidroxi, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando **A** es pirazol, R^1 sea heteroarilo;

R^2 es alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino o amino;

R^3, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4}, ciano, nitro, ciano-alquilo C_{1-4}, carboxi, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N,N-di-

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 38 10
Intérprete Jurado del idioma inglés

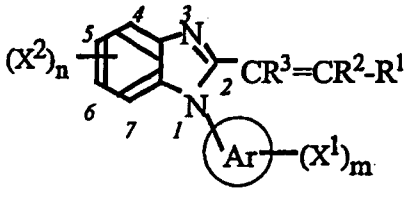
(alquil C_{1-4})-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo C_{1-4}, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxi-alquilo C_{1-4}, morfolino-carbonilo, alcoxi C_{1-4}-aminocarbonilo o alquil C_{1-4}-carbonilamino; o dos de **R^3**, **R^4** y **R^5** se toman junto con los átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7 miembros;

R^6 y **R^7** son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, hidroxil-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, hidroxi, amino-alquilo C_{1-4} y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-4}; y

m y **n** son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando **A** contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de **R^3**, **R^4** o **R^5** está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:



(XXX)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XXX se definen como sigue:

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y estando conectado dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del bencimidazol a través de un átomo de carbono del anillo de heteroarilo;

X^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo;

X^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo;

R^1 se selecciona entre

hidrógeno;

alquilo C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

cicloalquenilo C_{4-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo; y

heteroarilo seleccionado entre

un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo; o

un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y

estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre X^1;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno;

halo;

alquilo C_{1-4};

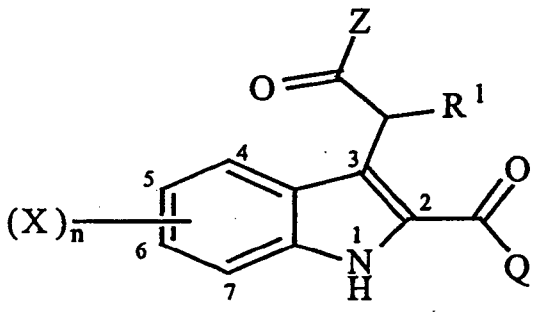
fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

o R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de cicloalquilo C_{3-7};

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(d) un compuesto de fórmula:

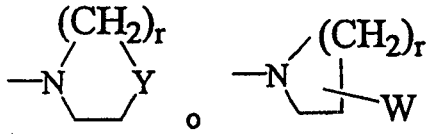


(XL)

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que las variables de la fórmula XL son las definidas a continuación:

Z es OH, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o un grupo de fórmula (II) o (III):



(II) (III)

donde **r** es 1, 2, 3 ó 4, **Y** es un enlace directo, O, S o NR_4, y **W** es OH o $-NR^2R^3$;

Q se selecciona entre lo siguiente:

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

(a-1) halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonil-amino y cicloalquilo C_{3-7},

(a-2) arilo u $-O-(CH_2)_n$-arilo, estando opcionalmente sustituido el arilo o el resto arilo con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros sustituido

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 38 19
Intérprete Jurado del idioma inglés

opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,

(c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;

(d) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C_{1-4}, halo y alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y

(e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo (a-1);

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, NH_2 o CN;

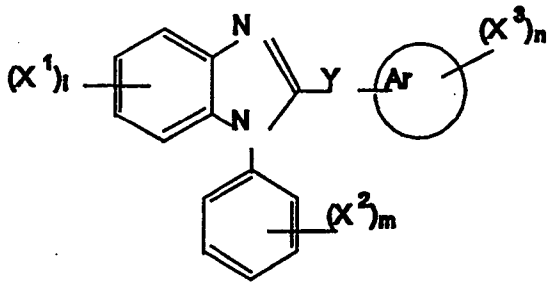
R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7}; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(e) un compuesto de la fórmula:

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3610
Intérprete Jurado del idioma inglés



(L)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde los compuestos de fórmula L se definen como sigue:

Ar es fenilo, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8} o heteroarilo que está conectado a **Y** a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

X^1 es H, halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, amino-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, di-alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, alcanoil C_{1-4}-amino, di-alcanoil C_{1-4}-amino, alquil C_{1-4}-alcanoil C_{1-4}-amino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4}-alquil-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4}-aminosulfonilo o di-alquil C_{1-4}-aminosulfonilo;

X^2 y X^3 son independientemente alquilo C_{1-4}, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, ciano, nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino;

Y es $-CR^1=CR^2-$ o $-C\equiv C-$, donde R^1 y R^2 son independientemente H, metilo, etilo o halo;

l es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

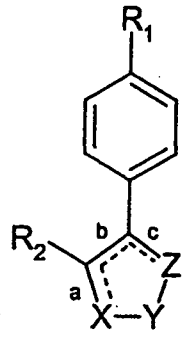
m y **n** son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que cuando **Ar** es fenilo; y **l**, **m** y **n** son 0, **Y** no sea

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

-CH=CH-; y cuando **Ar** es fenilo; **l** y **m** son cero; **n** es 1; e **Y** es -CH=CH-, X^3 no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4}-amino o di-alquil C_{1-4}-amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula



(LX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que:

X-Y-Z- se selecciona del grupo formado por -C(O)-O-$CR^5(R^5)$- cuando el lado b es un doble enlace, y los lados a y c son enlaces sencillos; y

R^1 se selecciona del grupo formado por

(e) $S(O)_2CH_3$,

(f) $S(O)_2NH_2$,

R^2 se selecciona del grupo formado por

(i) alquilo C_{1-6},

(j) cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7,

(k) heteroarilo

(l) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono- o di-sustituido, en que el sustituyente se selecciona del grupo formado por

(27) hidrógeno,

(28) halo,

(29) alcoxi C_{1-6},

(30) alquil C_{1-6}-tio,

(31) CN,

(32) CF_3,

(33) alquilo C_{1-6},

(34) N_3,

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

(35) $-CO_2H$,

(36) $-CO_2$-alquilo C_{1-4},

(37) $-C(R^5)(R^6)-OH$,

(38) $-C(R^5)(R^6)-O$-alquilo C_{1-4}, y

(39) -alquil $C_{1-6}-CO_2R^5$;

R^5, R^5 y R^6 se seleccionan en cada caso independientemente del grupo formado por

(e) hidrógeno,

(f) alquilo C_{1-6},

o R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de carbonos monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agonista del receptor $5HT_1$ se selecciona entre eletriptano, rizatriptano, zolmitriptano, sumatriptano y naratriptano.

3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de ciclooxigenasa-2 es Vioxx.

4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de ciclooxigenasa-2 se selecciona del grupo formado por:

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetato de etilo;

ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acético

ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acético, sal de sodio;

ácido [6-cloro-2-(2-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(3-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(4-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Traductor Jurado del idioma inglés

ácido [6-cloro-2-(3,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido (2-benzoil-4-cloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido [5-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [5-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [5-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(3-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [5-metoxi-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido (2-benzoil-7-cloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido (2-benzoil-4,5-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido (2-benzoil-4,6-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido (2-benzoil-5,6-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido di-2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico;

ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico, antípoda menos polar;

ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico, antípoda más polar;

ácido [6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético

[6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(piridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetato de metilo;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N,N-dimetilacetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metilacetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metoxi-N-metilacetamida;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-piperidino-1-etanona;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-(4-metil-1-piperazinil)-1-etanona;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-cianoetil)-acetamida;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-hidroxietil)-acetamida;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-morfolino-1-etanona;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2-furilcarbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(ciclohexanocarbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

[5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ácido [6-cloro-2-(3-etoxi-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
[5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-metil-2-piridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;
[6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
(2-benzoil-1H-indol-3-il)-acetato de metilo;
ácido (2-benzoil-1H-indol-3-il)-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metil-1H-indol-3-il]-acético;
[6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

[6-cloro-2-(4-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(2-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(2,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-cianobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
[6-cloro-2-[4-bromobenzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
[6-cloro-2-[4-(2-tienil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(2-tienil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[4-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[4-(3-piridil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(3-piridil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 38 10
Intérprete Jurado del idioma inglés

[6-cloro-2-(3-bromobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

[6-cloro-2-[3-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;

dl-2-[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-propionato de metilo;

ácido dl-2-[2-(4-clorobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-propiónico;

[5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2-tienil)-carbonilindol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

[5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3819
Intérprete Jurado del idioma inglés

[5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-[3-(etoxicarbonil)-isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-[3-(carboxi)-isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]-acético;

[5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N,N-dimetilacetamida;

[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metilacetamida;

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-(2-hidroxietil)-acetamida;

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metoxiacetamida;

2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-piperazinil-1-etanona:

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-(2-aminoetil)-acetamida;

2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-etanona;

ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ácido [6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2,4-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-difluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

[6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

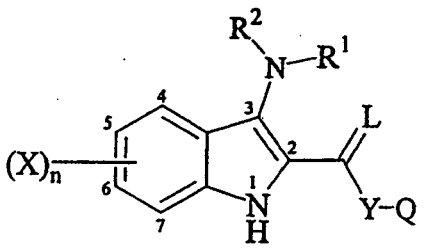
ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]-acético, y una de sus sales.

5. Un método para tratar migraña en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad eficaz contra la migraña de una composición farmacéutica según la reivindicación 1.

6. Un método para tratar migraña en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cafeína, con

(a) un compuesto de la fórmula:



(I)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; R^2 es $C(=L')R^3$ o SO_2R^4; **Y** es un enlace directo o alquileno C_{1-4}; **L** y **L'** son independientemente oxígeno o azufre;

Q se selecciona entre lo siguiente:

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

(Q-a) alquilo C_{1-6},

(Q-b) alquilo C_{1-4} sustituido con halo,

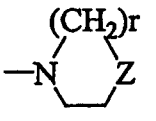
(Q-c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, hidroxi y halo,

(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, nitro, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, SO_2N-(alquilo $C_{1-4})_2$, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5, y

(Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5;

R^3 es $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ o un grupo de fórmula:



;

Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR^5;

R^4 es alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-OH, $-NR^7R^8$, fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} sustituido con halo;

R^5 es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

R^6 es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y nitro;

R^7 y **R^8** se seleccionan independientemente entre lo siguiente:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino y di-(alquil C_{1-4})-amino,

(c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4},

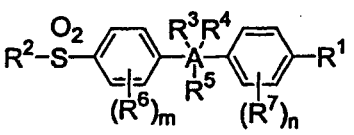
(d) alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, y

(f) alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y CN;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4} tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y CN;

m es 0, 1 ó 2; **n** es 0, 1, 2 ó 3; y **r** es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:



(XX)

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XX se definen como sigue:

A es un heterociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, o un carbociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, en el que el 4-(sulfonil)-fenilo y el fenilo 4-sustituido en la fórmula (I) están unidos a átomos anulares del Anillo A adyacente a cada uno de los otros;

R^1 es arilo o heteroarilo, estando el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4} carbonilo, hidroxi, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando **A** es pirazol, R^1 sea heteroarilo;

R^2 es alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino o amino;

R^3, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4}, ciano, nitro, ciano-alquilo C_{1-4}, carboxi, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo C_{1-4}, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxi-alquilo C_{1-4}, morfolino-carbonilo, alcoxi C_{1-4}-aminocarbonilo o alquil C_{1-4}-carbonilamino; o dos de R^3, R^4 y R^5 se toman junto con los átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7 miembros;

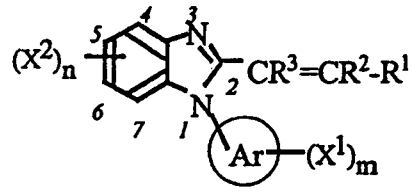
R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, hidroxil-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, hidroxi, amino-alquilo C_{1-4} y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-4}; y

m y **n** son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando **A** contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de R^3, R^4 o R^5 está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés



(XXX)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XXX se definen como sigue:

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y estando conectado dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del bencimidazol a través de un átomo de carbono del anillo de heteroarilo;

X^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo;

X^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfoni-

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

lo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo;

R^1 se selecciona entre

hidrógeno;

alquilo C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

cicloalquenilo C_{4-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo; y

heteroarilo seleccionado entre

un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo; o

un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y

estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre X^1;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno;

halo;

alquilo C_{1-4};

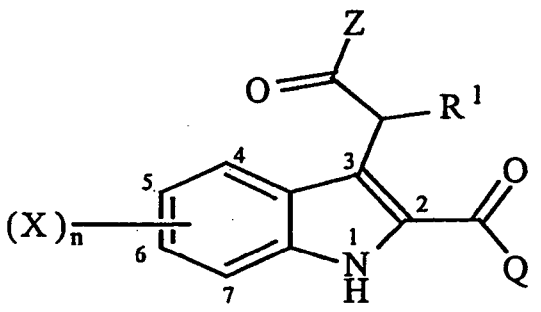
fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

o R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de cicloalquilo C_{3-7};

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

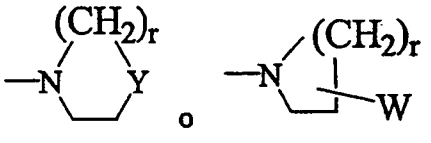
(d) un compuesto de fórmula:



(XL)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que las variables de la fórmula XL son las definidas a continuación:

Z es OH, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o un grupo de fórmula (II) o (III):



(II) (III)

donde **r** es 1, 2, 3 ó 4, **Y** es un enlace directo, O, S o NR_4, y **W** es OH o $-NR^2R^3$;

Q se selecciona entre lo siguiente:

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

(a-1) halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonil-amino y cicloalquilo C_{3-7},

(a-2) arilo u $-O-(CH_2)_n$-arilo, estando opcionalmente sustituido el arilo o el resto arilo con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,

(c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcional-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

mente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;

(d) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C_{1-4}, halo y alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y

(e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo (a-1);

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

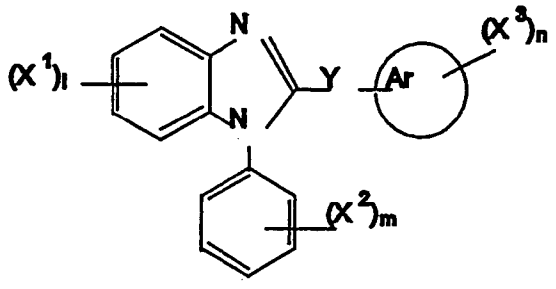
R^2 y R^3 son independientemente H, OH, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, NH_2 o CN;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonil-amino y cicloalquilo C_{3-7}; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(e) un compuesto de la fórmula:



(L)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde los compuestos de fórmula L se definen como sigue:

Ar es fenilo, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8} o heteroarilo que está

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

conectado a **Y** a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

X^1 es H, halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, amino-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, di-alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, alcanoil C_{1-4}-amino, di-alcanoil C_{1-4}-amino, alquil C_{1-4}-alcanoil C_{1-4}-amino, alquil C_{1-4}-sulfonil-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4}-alquil-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4}-aminosulfonilo o di-alquil C_{1-4}-aminosulfonilo;

X^2 y X^3 son independientemente alquilo C_{1-4}, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, ciano, nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino;

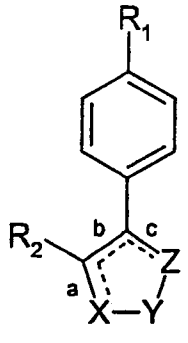
Y es $-CR^1=CR^2-$ o $-C\equiv C-$, donde R^1 y R^2 son independientemente H, metilo, etilo o halo;

l es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m y **n** son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que cuando **Ar** es fenilo; y **l**, **m** y **n** son 0, **Y** no sea $-CH=CH-$; y cuando **Ar** es fenilo; **l** y **m** son cero; **n** es 1; e **Y** es $-CH=CH-$, X^3 no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4}-amino o di-alquil C_{1-4}-amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula



(LX)

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que:

X-Y-Z- se selecciona del grupo formado por -C(O)-O-$CR^5(R^5)$- cuando el lado b es un doble enlace, y los lados a y c son enlaces sencillos; y

R^1 se selecciona del grupo formado por

(g) $S(O)_2CH_3$,

(h) $S(O)_2NH_2$,

R^2 se selecciona del grupo formado por

(m) alquilo C_{1-6},

(n) cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7,

(o) heteroarilo

(p) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono- o di-sustituido, en que el sustituyente se selecciona del grupo formado por

(40) hidrógeno,

(41) halo,

(42) alcoxi C_{1-6},

(43) alquil C_{1-6}-tio,

(44) CN,

(45) CF_3,

(46) alquilo C_{1-6},

(47) N_3,

(48) $-CO_2H$,

(49) $-CO_2$-alquilo C_{1-4},

(50) $-C(R^5)(R^6)$-OH,

(51) $-C(R^5)(R^6)$-O-alquilo C_{1-4}, y

(52) -alquil C_{1-6}-CO_2R^5;

R^5, **R^5** y **R^6** se seleccionan en cada caso independientemente del grupo formado por

(g) hidrógeno,

(h) alquilo C_{1-6},

o **R^5** y **R^6** junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de carbonos monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;

en cantidades que hagan eficaz la combinación de dichos tres agentes activos en tratamiento de migraña.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

7. Un método según la reivindicación 5, en el que agonista del receptor de $5HT_1$ se selecciona entre eletriptano, rizatriptano, zolmitriptano, sumatriptano y naratriptano.

8. Un método según la reivindicación 5, en el que el inhibidor de ciclooxigenasa-2 es Vioxx.

9. Un método según la reivindicación 5, en el que el inhibidor de ciclooxigenasa-2 se selecciona del grupo formado por:

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetato de etilo;

ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acético

ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acético, sal de sodio;

ácido [6-cloro-2-(2-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(3-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(4-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido (2-benzoil-4-cloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido [5-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [5-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [5-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(3-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [5-metoxi-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido (2-benzoil-7-cloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido (2-benzoil-4,5-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido (2-benzoil-4,6-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido (2-benzoil-5,6-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 38 10
Intérprete Jurado del idioma inglés

ácido di-2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico;

ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico, antípoda menos polar;

ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico, antípoda más polar;

ácido [6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético

[6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(piridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetato de metilo;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N,N-dimetilacetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metilacetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metoxi-N-metilacetamida;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-piperidino-1-etanona;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-(4-metil-1-piperazinil)-1-etanona;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-cianoetil)-acetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-hidroxietil)-acetamida;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-morfolino-1-etanona;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2-furilcarbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(ciclohexanocarbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ácido [6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax : 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ácido [6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-etoxi-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ácido [5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;

[5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-metil-2-piridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;

[6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;

(2-benzoil-1H-indol-3-il)-acetato de metilo;

ácido (2-benzoil-1H-indol-3-il)-acético;

[2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]-acético;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metil-1H-indol-3-il]-acético;
[6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

[5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-cianobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

[6-cloro-2-[4-bromobenzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

[6-cloro-2-[4-(2-tienil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(2-tienil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[4-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[4-(3-piridil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(3-piridil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(3-bromobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

[6-cloro-2-[3-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;

dl-2-[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-propionato de metilo;

ácido dl-2-[2-(4-clorobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-propiónico;

[5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ácido [6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2-tienil)-carbonilindol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

159

15 Febrero de 2.000

Esto es para informarles de que el documento solicitado en su petición de fecha 02-04-2.000 es una reproducción fiel de la copia del registro de la oficina oficial de ese documento:

60141715 PATENTE CERTIFICADA APP PRESENTADA-PSF 17

PÁGINA 145 DESAPARECIDA

☒ La Solicitud de Patente Presentada inclusa es una reproducción de la solicitud originalmente presentada y ha sido registrada utilizando un equipo de escaneo o microfilm de alta calidad. No se han incluido las copias de páginas/papeles que no fueron escaneables, ni se han recibido páginas/papeles después de la fecha de presentación original. Las copias de estas páginas/papeles pueden ser pedidas separadamente.

☐ El documento incluido es una reproducción de la fuente más asequible de la copia de registro de oficina oficial de ese documento.

Si tienen ustedes alguna pregunta o necesitan información adicional, por favor pongánse en contacto con nuestro Departamento de Servicio al Cliente.

Dirección postal:
Oficina de Patentes y Marcas de EE.UU.
Oficina de Registros Públicos,
Servicio al Cliente
Crystal Gateway 4, Suite 300
Washington DC 20231

Dirección para distribución:
Oficina de Patentes y Marcas de EE.UU.
Oficina de Registros Públicos,
Servicio al Cliente
1213 Jefferson Davis Highway, Suite 300
Arlington VA 22202

Para una gestión más rápida de nuevas peticiones, por favor especificar lo más apropiado:
Casilla 9 (Venta de copias) para copias no certificadas, o Casilla 10 para copias Certificadas de Documentos PTO

Teléfono: (703) 308-9726 Fax: (703)308-7048 E-mail: PTCS@USPTO.GOV o Certdiv@USPTO.GOV

Ref:PS 207524

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Traductora Jurada del idioma Inglés

ácido [6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2,4-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-difluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

[6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]-acético, y una de sus sales.

10. Un método según la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor $5HT_1$, la cafeína y el inhibidor de ciclooxigenasa-2 se administran por separado de acuerdo con un régimen de dosificación que hace eficaz a la combinación de los agentes activos administrados por separado en el tratamiento de migraña.

11. Un método según la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor $5HT_1$, la cafeína y el inhibidor de ciclooxigenasa-2 se administran juntos de acuerdo con un régimen de dosificación que hacen eficaz a la combinación de los agentes activos administrados en el tratamiento de migraña.

12. Un método según la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor $5HT_1$ se administra en una cantidad de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 100 mg al día, la cafeína se administra en una cantidad de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 200 mg al día, y el inhibidor de ciclooxigenasa-2 se administra en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg al día.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Traductor Jurado del idioma inglés

161

TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE MIGRAÑA

Resumen

La presente invención se refiere a un método para tratar la migraña en un animal mamífero, incluyendo un ser humano, mediante administración al animal mamífero de un agonista del receptor $5HT_1$ en combinación con cafeína y un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2). También se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agonista del receptor $5HT_1$ con cafeína y un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Certificación

Don/Doña ...Esther González.....
Intérprete Jurado de ...Inglés.....
certifica que la que antecede es traducción fiel y completa al ...Español.....
de un documento redactado en ...Inglés.....
En Madrid a ...11 de abril de 2000.-

FIRMA

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

162

PA 207524

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

February 15, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: ***60/141,715***
FILING DATE: ***June 30, 1999***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. SWAIN
Certifying Officer

163

A/PROV

06/30/99

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

	Docket Number	PC10661	Type a plus sign (+) inside this box	+

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
Sands	George	H.	New York, New York USA
Harrison	Wilma		New York, New York USA

TITLE OF THE INVENTION *(280 characters max)*

COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE

CORRESPONDENCE ADDRESS

Paul H. Ginsburg
Pfizer Inc
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755

jc541 U.S. PTO
60/141715
06/30/99

ENCLOSED APPLICATION PARTS *(check all that apply)*

☒ Specification Number of Pages 86 ☒ Claim(s) Number of Pages pages 34

☐ Drawing(s) Number of Sheets ☒ Other (specify) Abstract page 1

METHOD OF PAYMENT *(check one)*

☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees ☒ The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT($)	$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE B. Timothy Creagan DATE: June 30, 1999

TYPED or PRINTED NAME B. Timothy Creagan REGISTRATION NO: 39,156 *(if appropriate)*

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY EL162032235US

COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE

The present invention relates to a method of treating migraine in a mammal, including a human, by administering to the mammal a $5HT_1$ receptor agonist and caffeine in combination with a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor. It also relates to pharmaceutical compositions containing a pharmaceutically acceptable carrier, a $5HT_1$ receptor agonist and a COX-2 inhibitor. Examples of agonists of $5HT_1$ receptors are agonists of one or more of the $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{1C}$, $5HT_{1D}$, $5HT_{1E}$, and $5HT_{1F}$ receptors.

The combined use of $5HT_1$ agonists (e.g. eletriptan, rizatriptan, naratriptan, sumatriptan, zolmitriptan), caffeine and a COX-2 inhibitor for the acute treatment of migraine offers enhanced efficacy than currently used therapies.

Symptomatic treatment helps relieve the pain associated with migraine. Abortive treatment targets the pathophysiology of migraine and decreases many of the symptoms of migraine, including pain, nausea, photophobia and phonophobia.

NSAIDS have been shown to help in the symptomatic treatment of migraine headache. Its combination with the abortive treatment of the $5HT_1$ agonists is expected to provide an additional effect than the use of either treatment alone.

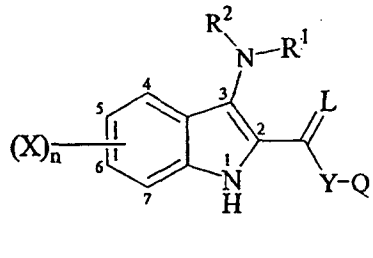
COX-2 inhibitors have evolved from the NSAIDS and are expected to have similar efficacy with additional safety and tolerability. By selectively inhibiting the COX-2 isoenzyme associated with inflammation and pain, COX-2 inhibitors would be expected to decrease migraine pain with less or no effect on the COX-1 isoenzyme. This isoenzyme maintains gastrointestinal and renal environments. The effect of the NSAIDS on the COX-1 isoenzyme is thought to be responsible for the large incidence of gastrointestinal and renal adverse experiences associated with NSAIDS treatment. Therefore, the use of the COX-2 inhibitors is advantageous with its additional safety and tolerability.

Caffeine has been found to be an analgesic adjuvant for numerous conditions including headache and pain (see Laska et al., JAMA, Vol. 252, 1711-1718 (1984), which is incorporated by reference in its entirety).

Summary of the Invention

The present invention relates to pharmaceutical compositions for the treatment of migraine in a mammal, including a human, comprising a $5HT_1$ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and caffeine with

(a) a compound of the formula:



(I)

or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein

R^1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; R^2 is $C(=L')R^3$ or SO_2R^4; Y is a direct bond or C_{1-4} alkylene; L and L' are independently oxygen or sulfur;

Q is selected from the following:

(Q-a) C_{1-6} alkyl,

(Q-b) halo-substituted C_{1-4} alkyl,

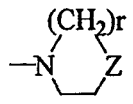
(Q-c) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy and halo,

(Q-d) phenyl or naphthyl, the phenyl and naphthyl being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, nitro, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, $SO_2N(C_{1-4}$ alkyl$)_2$, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5,

(Q-e) a 5-membered monocyclic aromatic group containing one heteroatom selected from O, S and N and optionally containing one, two or three nitrogen atom(s) in addition to said heteroatom, and said monocyclic armomatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5, and

(Q-f) a 6-membered monocyclic aromatic group containing one nitrogen atom and optionally containing one, two or three additional nitrogen atom(s), and said monocyclic armomatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5;

R^3 is $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ or a group of formula:



;

Z is a direct bond, oxygen, sulfur or NR^5;

R^4 is C_{1-6} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-OH, $-NR^7R^8$, phenyl or naphthyl, the phenyl and naphthyl being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy and halo-substitutued C_{1-4} alkoxy;

R^5 is C_{1-4} alkyl or halo-substituted C_{1-4} alkyl;

R^6 is C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} alkyl-C_{3-7} cycloalkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-phenyl or phenyl, the phenyl moiety being optionally substituted with one, or two

substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and nitro;

R^7 and R^8 are independently selected from the following:

(a) hydrogen,

(b) C_{1-6} alkyl optionally substituted with a substituent independently selected from halo, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino and di-(C_{1-4} alkyl)amino,

(c) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with a substituent independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy,

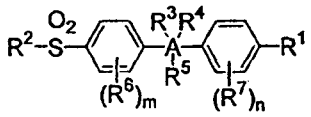
(d) C_{1-4} alkyl-C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with a substituent independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy, and

(f) C_{1-4} alkyl-phenyl or phenyl, the phenyl moiety being optionally substituted with one or two substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and CN;

X is independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substitutued C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and CN;

m is 0, 1 or 2; n is 0, 1, 2 or 3; and r is 1, 2 or 3; or

(b) a compound of the formula:



(XX)

or its pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the variables of formula XX are defined as follows;

A is partially unsaturated or unsaturated five membered heterocyclic, or partially unsaturated or unsaturated five membered carbocyclic, wherein the 4-(sulfonyl)phenyl and the 4-substituted phenyl in the formula (I) are attached to ring atoms of Ring A adjacent to each other;

R^1 is aryl or heteroaryl, and the aryl or heteroaryl being optionally substituted by one to four substituents selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl carbonyl, hydroxy, nitro, cyano and amino, with the proviso that when A is pyrazole, R^1 is heteroaryl;

R^2 is C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} dialkylamino or amino;

R^3, R^4 and R^5 are independently hydrogen, halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{2-5} alkenyl, C_{2-5} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkanoyl, cyano, nitro, cyano C_{1-4} alkyl, carboxy, C_{1-4} alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, N-C_{1-4} alkylaminocarbonyl, N,N-di-C_{1-4} alkylaminocarbonyl, N-arylaminocarbonyl, N,N-

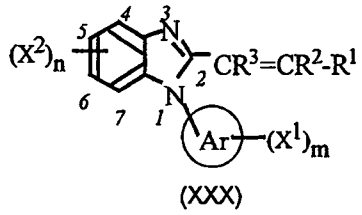
diarylaminocarbonyl, N-C_{1-4} alkyl-N-arylamiocarbonyl, aryl, aryloxy, aryloxy-C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroaryloxy-C_{1-4} alkyl, morpholino-carbonyl, C_{1-4} alkoxyaminocarbonyl or C_{1-4} alkyl-carbonylamino; or two of R^3, R^4 and R^5 are taken together with atoms to which they are attached and form a 4-7 membered ring;

R^6 and R^7 are independently hydrogen, halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, N,N-di C_{1-4} alkylamino, hydroxyl-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl, hydroxy, amino-C_{1-4} alkyl and N,N-di C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl; and

m and n are independently 1, 2, 3 or 4,

with the proviso that when A contains an oxygen or sulfur heteroatom, one of R^3, R^4 or R^5 is absent; or

(c) a compound of the formula:



(XXX)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein variables of formula XXX are defined as follows;

Ar is heteroaryl selected from a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom, or a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and said heteroaryl being connected to the nitrogen atom on the benzimidazole through a carbon atom on the heteroaryl ring;

X^1 is independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-(C_1-C_4 alkyl)-N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl;

X^2 is independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-(C_1-C_4 alkyl)-N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, N-carbamoylamino, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl;

R^1 is selected from

hydrogen;

straight or branched C_1-C_4 alkyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

C_3-C_8 cycloalkyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

C_4-C_8 cycloalkenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

phenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkanoyl)]amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl; and

heteroaryl selected from

a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom; or

a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and

said heteroaryl being optionally substituted with one to three substituent(s) selected from X^1 ;

R^2 and R^3 are independently selected from:

hydrogen;

halo;

C_1-C_4 alkyl;

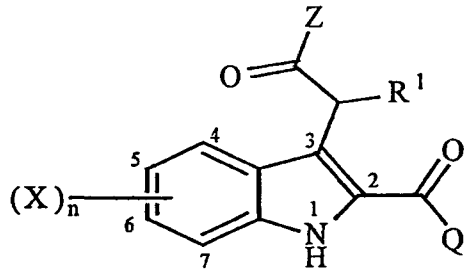
phenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

or R^1 and R^2 can form, together with the carbon atom to which they are attached, a C_3- C_7 cycloalkyl ring;

m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

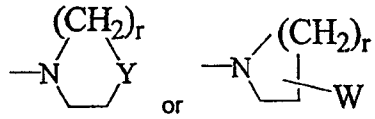
(d) a compound of the formula:



(XL)

or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the variables of formula XL are as defined as follows;

Z is OH, C1-6 alkoxy, $-NR^2R^3$ or a group of the formula (II) or (III):



(II) (III)

wherein r is 1, 2, 3 or 4, Y is a direct bond, O, S or NR4, and W is OH or $-NR^2R^3$;

Q is selected from the following:

(a) phenyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from

(a-1) halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino, CN, HO-(C_{1-4}) alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetyl, -COOH, -C(O)O-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylamino and C_{3-7} cycloalkyl,

(a-2) aryl or -O-(CH2)n-aryl, and the aryl or aryl moiety being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(a-3) 5-membered monocyclic aromatic group optionally substitued with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(a-4) 6-membered monocyclic aromatic group optionally substitued with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(b) a 6-membered monocyclic aromatic group containing one, two, three or four nitrogen atom(s), and said monocyclic aromatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the above group (a-1), (a-2), (a-3) and (a-4),

(c) a 5-membered monocyclic aromatic group containing one heteroatom selected from O, S and N and optionally containing one, two or three nitrogen atom(s) in addition to said heteroatom, and said monocyclic aromatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the above group (a-1), (a-2), (a-3) and (a-4);

(d) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from OH, C_{1-4} alkyl, halo and halo-substituted C_{1-4} alkyl; and

(e) a benzo-fuzed heterocycle optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group (a-1);

R1 is hydrogen, C_{1-4} alkyl or halo;

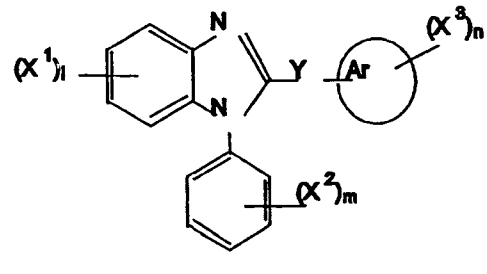
R2 and R3 are independently H, OH, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkyl substituted with halo, OH, C_{1-4} alkoxy, NH_2 or CN;

R4 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

X is independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino, CN, HO-(C_{1-4}) alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, -$NH_2S(O)_2NR^2NR^3$, acetyl, -COOH, -C(O)O-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylamino and C_{3-7} cycloalkyl; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

(e) a compound of the formula:



(L)

and the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the compounds of formula L are defined as follows;

Ar is phenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl or heteroaryl which is connected to Y through a carbon atom, the heteroaryl being selected from pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, isooxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, triazolyl and tetrazolyl;

X1 is H, halo, C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy-substituted C_{1-4} alkyl, (C_{1-4})alkoxy(C_{1-4})alkyl, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino, amino C_{1-4} alkyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkanoylamino, di(C_{1-4})alkanoylamino, (C_{1-4})alkyl(C_{1-4} alkanoyl)amino, C_{1-4} alkylsulfonylamino, C_{1-4} alkanoyl, carboxyl, (C_{1-4})alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, (C_{1-4})alkylaminocarbonyl, di(C_{1-4})alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, mercapto, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C_{1-4} alkylaminosulfonyl or di(C_{1-4})alkylaminosulfonyl;

X2 and X3 are independently C_{1-4} alkyl, halo, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, mercapto, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkanoyl, carboxyl, (C_{1-4})alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-4} alkylaminocarbonyl, di(C_{1-4})alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino or C_{1-4} alkylsulfonylamino;

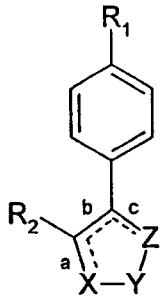
Y is -CR1=CR2- or -C≡C-, wherein R^1 and R^2 are independently H, methyl, ethyl or halo;

l is 0, 1, 2, 3 or 4; and

m and n are independently 0, 1, 2 or 3,

with the proviso that when Ar is phenyl; and l, m and n are 0, Y is not -CH=CH-; and when Ar is phenyl; l and m are 0; n is 1; and Y is -CH=CH-, X3 is not C1-$_4$ alkoxy attached to the 2- position of Ar, nor amino, C1-$_4$ alkylamino or di(C1-$_4$)alkylamino attached at the 4-position of Ar; or

(f) a compound of the formula



(LX)

or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein:

X-Y-Z- is selected from the group consisting of -C(O)-O-CR^5(R^5)- when side b is a double bond, and sides a and c are single bonds; and

R^1 is selected from the group consisting of

(a) S(O)$_2$CH$_3$,

(b) S(O)$_2$NH$_2$,

R^2 is selected from the group consisting of

(a) C$_{1-6}$alkyl,

(b) C$_3$, C$_4$, C$_5$, C$_6$ and C$_7$, cycloalkyl,

(c) Heteroaryl

(d) Benzoheteroaryl

(e) Mono- or di-substituted phenyl wherein the substituent is selected from the group consisting of

(1) hydrogen,

(2) halo,

(3) C$_{1-6}$alkoxy,

(4) C$_{1-6}$alkylthio,

(5) CN,

(6) CF$_3$,

(7) C$_{1-6}$alkyl,

(8) N$_3$,

(9) -CO$_2$H,

(10)-CO_2-C_{1-4}alkyl,

(11)-$C(R^5)(R^6)$-OH,

(12)-$C(R^5)(R^6)$-O-C_{1-4}alkyl, and

(13)-C_{1-6}alkyl-CO_2R^5;

R^5, R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of

(a) hydrogen,

(b) C_{1-6})alkyl,

or R^5 and R^6 together with the carbon to which they are attached from a saturated monocyclic carbon ring is 3, 4, 5, 6 or 7 atoms;

and a pharmaceutically acceptable carrier.

As used herein, "halo" is fluoro, chloro, bromo or iodo.

As used herein, the term "C1-4 alkyl" means straight or branched chain saturated radicals of 1 to 4 carbon atoms, including, but not limited to methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, and the like.

As used herein, an example of "propyl" is n-propyl and isopropyl.

As used herein, an example of "butyl" is n-butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl.

As used herein, an example of "alkoxy" is methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, and the like.

As used herein, an example of "alkylthio" is methylthio, ethylthio, n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, and the like.

As used herein, an example of "di-(C1-4 alkyl)amino" is dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, N-methyl-N-ethylamino, N-methyl-N-propylamino, N-methyl-N-butylamino, N-ethyl-N-propylamino, and the like.

As used herein, an example of "C1-4 alkylamino" is methylamino, ethylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, isobutylamino, sec-butylamino, tert-butylamino, and the like.

As used herein, an example of "HO-(C1-4)alkyl" is hydroxymethyl, hydroxyethyl (e.g., 1- hydroxyethyl and 2-hydroxyethyl), hydroxypropyl (e.g., 1- hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl and 3-hydroxypropyl)

As used herein, an example of "C1-4 alkoxy-C1-4 alkyl" is methoxymethyl, methoxyethyl, methoxypropyl, methoxybutyl, ethoxymethyl, ethoxyethyl, ethoxypropyl, and the like.

As used herein, the term "halo-substituted alkyl" refers to an alkyl radical as described above substituted with one or more halogens included, but not limited to, chloromethyl, dichloromethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trichloroethyl, and the like.

As used herein, an example of "halo-substituted alkoxy" is chloromethoxy, dichloromethoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trichloroethoxy, and the like.

As used herein, the term "C3-7 cycloalkyl" means carbocyclic radicals, of 3 to 7 carbon atoms, including, but not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and the like.

As used herein, an example of "aryl" is phenyl and naphthyl.

As used herein, a 5-membered monocyclic aromatic group usually has one heteroatom selected from O, S and N in the ring. In addition to said heteroatom, the monocyclic aromatic group may optionally have up to three N atoms in the ring. For example, the 5-membered monocyclic aromatic group includes thienyl, furyl, thiazolyl (e.g., 1,3-thiazolyl, 1,2-thiazolyl), imidazolyl, pyrrolyl, oxazolyl (e.g., 1,3-oxazolyl, 1,2-oxazolyl, isoxazolyl), pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl (e.g., 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), oxadiazolyl (e.g., 1,2,3-oxadiazolyl), thiadiazolyl (e.g., 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl) and the like.

As used herein, an example of a 6-membered monocyclic aromatic group includes pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl (e.g., 1,3,5-triazinyl), tetrazinyl and the like.

As used herein, an example of a benzo-fuzed heterocycle includes quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, benzoimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, quinazolinyl, phthalazinyl and the like.

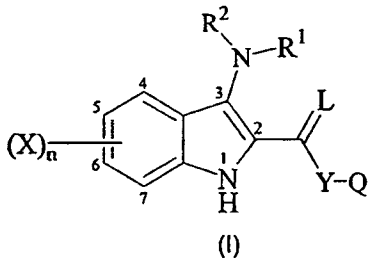
As used herein, an example of (ethyl)(ethoxy)pyridyl includes 3-ethoxy-4-ethyl-2-pyridyl, 4-ethoxy-3-ethyl-2-pyridyl and the like.

As used herein, an example of (chloro)(ethyl)pyridyl includes 3-cloro-4-ethyl-2-pyridyl, 4-cloro-3-ethyl-2-pyridyl and the like.

As used herein, an example of (fluoro)(ethyl)phenyl includes 3-fluoro-4-ethyl-2-pyridyl, 4-fluoro-3-ethyl-2-pyridyl and the like.

This invention also relates to a method of treating migraine in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a pharmaceutical composition comprising a $5HT_1$ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof and caffeine; with

(a) a compound of the formula:



(I)

or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein

R^1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; R^2 is $C(=L')R^3$ or SO_2R^4; Y is a direct bond or C_{1-4} alkylene; L and L' are independently oxygen or sulfur;

Q is selected from the following:

(Q-a) C_{1-6} alkyl,

(Q-b) halo-substituted C_{1-4} alkyl,

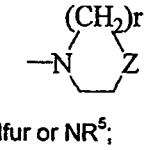
(Q-c) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy and halo,

(Q-d) phenyl or naphthyl, the phenyl and naphthyl being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, nitro, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, $SO_2N(C_{1-4}$ alkyl$)_2$, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5,

(Q-e) a 5-membered monocyclic aromatic group containing one heteroatom selected from O, S and N and optionally containing one, two or three nitrogen atom(s) in addition to said heteroatom, and said monocyclic armomatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5, and

(Q-f) a 6-membered monocyclic aromatic group containing one nitrogen atom and optionally containing one, two or three additional nitrogen atom(s), and said monocyclic armomatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5;

R^3 is $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ or a group of formula:



;

Z is a direct bond, oxygen, sulfur or NR^5;

R^4 is C_{1-6} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-OH, $-NR^7R^8$, phenyl or naphthyl, the phenyl and naphthyl being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy and halo-substitutued C_{1-4} alkoxy;

R^5 is C_{1-4} alkyl or halo-substituted C_{1-4} alkyl;

R^6 is C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} alkyl-C_{3-7} cycloalkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-phenyl or phenyl, the phenyl moiety being optionally substituted with one, or two

substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and nitro;

R^7 and R^8 are independently selected from the following:

(a) hydrogen,

(b) C_{1-6} alkyl optionally substituted with a substituent independently selected from halo, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino and di-(C_{1-4} alkyl)amino,

(c) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with a substituent independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy,

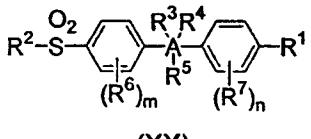
(d) C_{1-4} alkyl-C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with a substituent independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy, and

(f) C_{1-4} alkyl-phenyl or phenyl, the phenyl moiety being optionally substituted with one or two substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and CN;

X is independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substitutued C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and CN;

m is 0, 1 or 2; n is 0, 1, 2 or 3; and r is 1, 2 or 3; or

(b) a compound of the formula:



(XX)

or its pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the variables of formula XX are defined as follows;

A is partially unsaturated or unsaturated five membered heterocyclic, or partially unsaturated or unsaturated five membered carbocyclic, wherein the 4-(sulfonyl)phenyl and the 4-substituted phenyl in the formula (I) are attached to ring atoms of Ring A adjacent to each other;

R^1 is aryl or heteroaryl, and the aryl or heteroaryl being optionally substituted by one to four substituents selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl carbonyl, hydroxy, nitro, cyano and amino, with the proviso that when A is pyrazole, R^1 is heteroaryl;

R^2 is C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} dialkylamino or amino;

R^3, R^4 and R^5 are independently hydrogen, halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{2-5} alkenyl, C_{2-5} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkanoyl, cyano, nitro, cyano C_{1-4} alkyl, carboxy, C_{1-4} alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, N-C_{1-4} alkylaminocarbonyl, N,N-di-C_{1-4} alkylaminocarbonyl, N-arylaminocarbonyl, N,N-

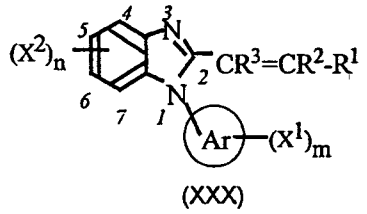
diarylaminocarbonyl, N-C_{1-4} alkyl-N-arylamiocarbonyl, aryl, aryloxy, aryloxy-C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroaryloxy-C_{1-4} alkyl, morpholino-carbonyl, C_{1-4} alkoxyaminocarbonyl or C_{1-4} alkyl-carbonylamino; or two of R^3, R^4 and R^5 are taken together with atoms to which they are attached and form a 4-7 membered ring;

R^6 and R^7 are independently hydrogen, halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, N,N-di C_{1-4} alkylamino, hydroxyl-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl, hydroxy, amino-C_{1-4} alkyl and N,N-di C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl; and

m and n are independently 1, 2, 3 or 4,

with the proviso that when A contains an oxygen or sulfur heteroatom, one of R^3, R^4 or R^5 is absent; or

(c) a compound of the formula:



(XXX)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein variables of formula XXX are defined as follows;

Ar is heteroaryl selected from a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom, or a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and said heteroaryl being connected to the nitrogen atom on the benzimidazole through a carbon atom on the heteroaryl ring;

X^1 is independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-(C_1-C_4 alkyl)-N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl;

X^2 is independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-(C_1-C_4 alkyl)-N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, N-carbamoylamino, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl;

R^1 is selected from

hydrogen;

straight or branched C_1-C_4 alkyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

C_3-C_8 cycloalkyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

C_4-C_8 cycloalkenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

phenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkanoyl)]amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl; and

heteroaryl selected from

a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom; or

a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and

said heteroaryl being optionally substituted with one to three substituent(s) selected from X^1 ;

R^2 and R^3 are independently selected from:

hydrogen;

halo;

C_1-C_4 alkyl;

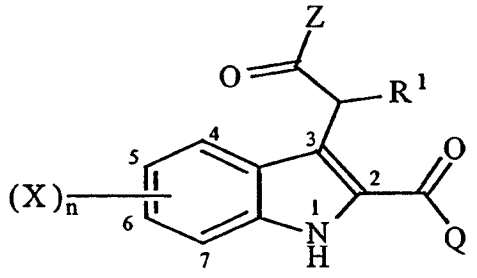
phenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

or R^1 and R^2 can form, together with the carbon atom to which they are attached, a C_3- C_7 cycloalkyl ring;

m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

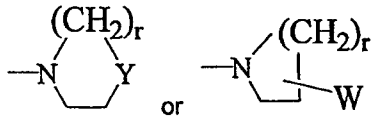
(d) a compound of the formula:



(XL)

or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the variables of formula XL are as defined as follows;

Z is OH, C1-6 alkoxy, -NR^2R^3 or a group of the formula (II) or (III):



(II) (III)

wherein r is 1, 2, 3 or 4, Y is a direct bond, O, S or NR4, and W is OH or -NR^2R^3;

Q is selected from the following:

(a) phenyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from

(a-1) halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino, CN, HO-(C_{1-4}) alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetyl, -COOH, -C(O)O-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylamino and C_{3-7} cycloalkyl,

(a-2) aryl or -O-(CH2)n-aryl, and the aryl or aryl moiety being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(a-3) 5-membered monocyclic aromatic group optionally substitued with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(a-4) 6-membered monocyclic aromatic group optionally substitued with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(b) a 6-membered monocyclic aromatic group containing one, two, three or four nitrogen atom(s), and said monocyclic aromatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the above group (a-1), (a-2), (a-3) and (a-4),

(c) a 5-membered monocyclic aromatic group containing one heteroatom selected from O, S and N and optionally containing one, two or three nitrogen atom(s) in addition to said heteroatom, and said monocyclic aromatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the above group (a-1), (a-2), (a-3) and (a-4);

(d) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from OH, C_{1-4} alkyl, halo and halo-substituted C_{1-4} alkyl; and

(e) a benzo-fuzed heterocycle optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group (a-1);

R1 is hydrogen, C_{1-4} alkyl or halo;

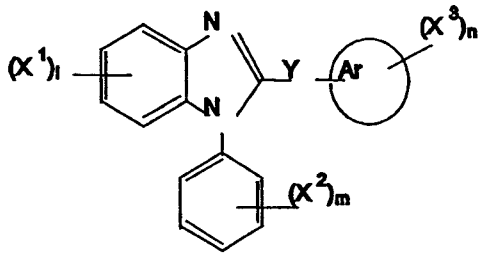
R2 and R3 are independently H, OH, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkyl substituted with halo, OH, C_{1-4} alkoxy, NH_2 or CN;

R4 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

X is independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino, CN, HO-(C_{1-4}) alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, -$NH_2S(O)_2NR^2NR^3$, acetyl, -COOH, -C(O)O-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylamino and C_{3-7} cycloalkyl; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

(e) a compound of the formula:



(L)

and the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the compounds of formula L are defined as follows;

Ar is phenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl or heteroaryl which is connected to Y through a carbon atom, the heteroaryl being selected from pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, isooxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, triazolyl and tetrazolyl;

X1 is H, halo, C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy-substituted C_{1-4} alkyl, (C_{1-4})alkoxy(C_{1-4})alkyl, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino, amino C_{1-4} alkyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkanoylamino, di(C_{1-4})alkanoylamino, (C_{1-4})alkyl(C_{1-4} alkanoyl)amino, C_{1-4} alkylsulfonylamino, C_{1-4} alkanoyl, carboxyl, (C_{1-4})alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, (C_{1-4})alkylaminocarbonyl, di(C_{1-4})alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, mercapto, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C_{1-4} alkylaminosulfonyl or di(C_{1-4})alkylaminosulfonyl;

X2 and X3 are independently C_{1-4} alkyl, halo, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, mercapto, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkanoyl, carboxyl, (C_{1-4})alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-4} alkylaminocarbonyl, di(C_{1-4})alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino or C_{1-4} alkylsulfonylamino;

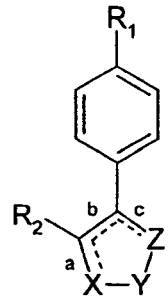
Y is -CR1=CR2- or -C≡C-, wherein R^1 and R^2 are independently H, methyl, ethyl or halo;

l is 0, 1, 2, 3 or 4; and

m and n are independently 0, 1, 2 or 3,

with the proviso that when Ar is phenyl; and l, m and n are 0, Y is not -CH=CH-; and when Ar is phenyl; l and m are 0; n is 1; and Y is -CH=CH-, X3 is not C1-$_4$ alkoxy attached to the 2- position of Ar, nor amino, C1-$_4$ alkylamino or di(C1-$_4$)alkylamino attached at the 4-position of Ar; or

(f) a compound of the formula



(LX)

or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein:

X-Y-Z- is selected from the group consisting of -C(O)-O-CR^5(R^5)- when side b is a double bond, and sides a and c are single bonds; and

R^1 is selected from the group consisting of

(c) $S(O)_2CH_3$,

(d) $S(O)_2NH_2$,

R^2 is selected from the group consisting of

(e) C_{1-6}alkyl,

(f) C_3, C_4, C_5, C_6 and C_7, cycloalkyl,

(g) Heteroaryl

(h) Benzoheteroaryl

(e) Mono- or di-substituted phenyl wherein the substituent is selected from the group consisting of

(14)hydrogen,

(15)halo,

(16)C_{1-6}alkoxy,

(17)C_{1-6}alkylthio,

(18)CN,

(19)CF_3,

(20)C_{1-6}alkyl,

(21)N_3,

(22)-CO_2H,

(23)-CO_2-C_{1-4}alkyl,

(24)-$C(R^5)(R^6)$-OH,

(25)-$C(R^5)(R^6)$-O-C_{1-4}alkyl, and

(26)-C_{1-6}alkyl-CO_2R^5;

R^5, R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of

(c) hydrogen,

(d) C_{1-6})alkyl,

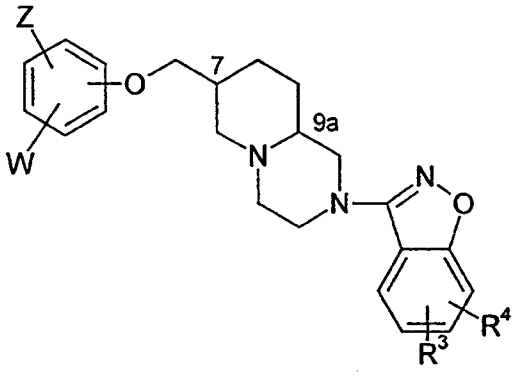
or R^5 and R^6 together with the carbon to which they are attached from a saturated monocyclic carbon ring is 3, 4, 5, 6 or 7 atoms;

and a pharmaceutically acceptable carrier, that is effective in treating migraine.

This invention also relates to a method of treating migraine in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal a $5HT_1$ receptor agonist, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, caffeine and a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor in amounts that render the combination of such three active agents effective in the treatment or prevention of migraine.

Preferred embodiments of this invention relate to pharmaceutical compositions for the treatment of migraine and methods of treating migraine, as described above, wherein the $5HT_1$ receptor agonist is selected from eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan almotriptan, avitriptan, frovatriptan, alniditan, zolmitriptan, LY 334370, LY 306258, BMS-180048 and BMS-181885.

Other embodiments of this invention relate to pharmaceutical compositions for the treatment of migraine and methods of treating migraine, as described above, wherein the $5HT_1$ receptor agonist is a compound of the formula



(I)

wherein R^3, R^4, and Z are selected, independently, from hydrogen, halo (e.g., chloro, fluoro, bromo or iodo), (C_1-C_4) alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms, (C_1-C_4)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms, and (C_1-C_4)alkoxy-(C_1-C_4)alkyl wherein each of the alkyl moieties may optionally be substituted with from one to three fluorine atoms;

W is $-CH_2-O-(C_1-C_6)$ alkyl wherein the alkyl moiety can be straight or branched;

or W is $-CH_2NR^1R^2$ wherein R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen and straight or branched (C_1-C_6)alkyl;

or R^1 and R^2, together with the nitrogen to which they are attached, form a saturated four membered monocyclic ring or a saturated or unsaturated nonaromatic five to seven membered monocyclic ring or a saturated or unsaturated nonaromatic seven to ten membered bicyclic ring which may optionally contain one or two heteroatoms in addition to the nitrogen of NR^1R^2, wherein said heteroatoms are independently selected from oxygen, nitrogen and sulfur, and wherein from one to three of the ring carbon atoms, or one of the ring nitrogen atoms, may optionally and independently be substituted with straight or branched (C_1-C_4) alkyl, straight or branched (C_1-C_6) alkoxy, straight or branched (C_1-C_3) alkyl-(C_3-C_7) cycloalkyl, hydroxy, amino, cyano, halo, aryl-(straight or branched (C_1-C_3) alkyl) or heteroaryl-(straight or branched (C_1-C_3) alkyl), wherein said aryl is selected from phenyl and naphthyl and said heteroaryl is selected from oxazolyl, isoxazoyl, thiazolyl, isothiazolyl, furanyl, pyrazolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, triazolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, indolyl, isoindolyl, pyrazinyl, cinnolinyl, pyridinyl and pyrimidinyl;

with the proviso that in any ring formed by NR^1R^2: (a) there can be no more than one ring oxygen atom; (b) there can be no hydroxy, alkoxy, alkoxyalkyl, cyano, amino or alkylamino moiety bonded directly to any ring nitrogen atom; and (c) no ring carbon that is double bonded to another ring carbon and not part of an aromatic ring system can be bonded to a ring oxygen atom or ring nitrogen atom;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Detailed Description of the Invention

The following patents and patent applications exemplify $5HT_1$ agonists that can be used, in combination with caffeine and a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor in the pharmaceutical compositions and methods of this invention, and refer to methods of preparing the same: U.S. Patent 5,545,644, issued August 13, 1996; European Patent 776,323, granted February 11, 1998; United Sates Patent 5,618,834, issued April 8, 1997; World Patent Application PCT/EP98/04176, which designates the United States and was filed on July 1, 1998; European Patent 503,440, granted June 18, 1998; United States Patent 4,816,470, issued March 28, 1989; Japanese Patent 9,423,197, granted March 30, 1994; Canadian Patent 1,241,004, granted August 23, 1988; European Patent 497,512, granted Sepember 24, 1997; United States Patent 5,300,506, issued April 15, 1994; European Patent Application 711,769, published May 15, 1996; World Patent Application WO 94/2460, published February 3, 1994; United States Patent 5,541,180, issued July 30, 1996; European Patent Application 591,280, published April 13, 1994; European Patent 639,192, granted May 15, 1996; European Patent Application 674,621, published October 4, 1995 and European Patent 486,666, granted August

13, 1997. The foregoing patents and patent applications are incorporated herein by reference in their entireties.

The following references relate to the pharmacological properties of certain of the $5HT_1$ agonists mentioned above as being employed in preferred embodiments of this invention: Robert et al., Cephalagia 18(6): 406, July/August 1998; Marathe et al., Biopharm. Drug Dispos. 19(6): 381-94, September 1998; Saxena et al., Eur. J. Pharmacol. 351(3): 329-39, 26 June 1998; Goldstein et al., Cephalagia 18(6): 410, July/August 1998; Buchan et al., Cephalagia 18(6): 410, July/August 1998; Block et al., Cephalagia 18(6): 409-10, July/August 1998; and Sheftell et al., Cephalagia 18(6): 403-4, July/August 1998; Perry et al., Drugs (New Zealand) 55(6):889-922, June 1998; Bomhof et al., Cephalagia (Norway) 18(1): 33-7, January 1998; Klasson et al., Headaches (United States) 37(10): 640-5, Nov./Dec. 1997; Goldstein et al., Cephalagia (Norway) 16(7): 497-502, November 1996; Parsons et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. (United States) 32(2): 220-4, August 1998; and Schoenen J., Curr. Opin. Neurol. 10(3): 237-43, June 1997. These references are incorporated herein by reference in their entireties.

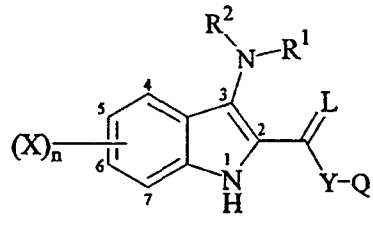
The following patents and patent applications exemplify cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors that can be used, in combination with a $5HT_1$ agonists and caffeine, in the pharmaceutical compositions and methods of this invention, and refer to methods of preparing the same: United States Patent 5,817,700, issued October 6, 1998; World Patent Application WO97/28121, published August 7, 1997; United States Patent 5,767,291, issued June 16, 1998; United States Patent 5,436,265, issued July 25 1995; United States Patent 5,474,995, issued December 12, 1995; United States Patent 5,536,752, issued July 16, 1996; United States Patent 5,550,142, issued August 27, 1996; United States Patent 5,604,260, issued February 18, 1997; United States Patent 5,698,584, issued December 16, 1997; United States Patent 5,710,140, issued January 20, 1998; United States Patent 5,840,746, issued November 24, 1998; Great Britain Patent Application 986430, filed March 25, 1998; World Patent Application WO97/28120, published August 7, 1997; Great Britain Patent Application 9800689, filed January 14, 1998; Great Britain Patent Application 9800688, filed January 14, 1998; World Patent Application WO94/14977, published July 7, 1994; World Patent Application WO98/43966, published October 8, 1998; World Patent Application WO98/03484, published January 29, 1998; World Patent Application WO98/41516, published September 24, 1998; World Patent Application WO98/41511, published September 24, 1998; Great Britain Patent Application 2,319,032, issued May 13, 1998; World Patent Application WO96/37467, published November 28, 1996; World Patent Application WO96/37469, published November 28, 1996; World Patent Application WO96/36623, published November 21, 1996; World Patent Application WO98/00416, published January 8, 1998; World Patent Application WO97/44027, published November 27, 1997; World Patent Application

WO97/44028, published November 27, 1997; World Patent Application WO96/23786, published August 8, 1996; World Patent Application WO97/40012, published October 30, 1997; World Patent Application WO96/19469, published June 27, 1996; World Patent Application WO97/36863, published October 9, 1997; World Patent Application WO97/14691, published April 24, 1997; World Patent Application WO97/11701, published April 3, 1997; World Patent Application WO96/13483, published May 9, 1996; World Patent Application WO96/37468, published November 28, 1996; World Patent Application WO96/06840, published March 7, 1996; World Patent Application WO94/26731, published November 24, 1994; World Patent Application WO94/20480, published September 15, 1994; United States Patent 5,006,549, issued April 9, 1991; United States Patent 4,800,211, issued January 24, 1989; United States Patent 4,782,080, issued November 1, 1988; United States Patent 4,720,503, issued January 19, 1988; United States Patent 4,760,086, issued July 26, 1988; United States Patent 5,068,248, issued November 26, 1991; United States Patent 5,859,257, issued January 12, 1999; World Patent Application WO98/47509, published October 29, 1998; World Patent Application WO98/47890, published October 29, 1998; World Patent Application WO98/43648, published October 8, 1998; World Patent Application WO98/25896, published June 18, 1998; World Patent Application WO98/22101, published May 28, 1998; World Patent Application WO98/16227, published April 23, 1998; World Patent Application WO98/06708, published February 19, 1998; World Patent Application WO97/38986, published October 23, 1997; United States Patent 5,663,180, issued September 2, 1997; World Patent Application WO97/29776, published August 21, 1997; World Patent Application WO97/29775, published August 21, 1997; World Patent Application WO97/29774, published August 21, 1997; World Patent Application WO97/27181, published July 31, 1997; World Patent Application WO95/11883, published May 4, 1995; World Patent Application WO97/14679, published April 24, 1997; World Patent Application WO97/11704, published April 3, 1997; World Patent Application WO96/41645, published December 27, 1996; World Patent Application WO96/41626, published December 27, 1996; World Patent Application WO96/41625, published December 27, 1996; World Patent Application WO96/38442, published December 5, 1996; World Patent Application WO96/38418, published December 5, 1996; World Patent Application WO96/36617, published November 21, 1996; World Patent Application WO96/24585, published August 15, 1996; World Patent Application WO96/24584, published August 15, 1996; World Patent Application WO96/16934, published June 6, 1996; World Patent Application WO96/03385, published February 8, 1996; World Patent Application WO96/12703, published May 2, 1996; World Patent Application WO96/09304, published March 28, 1996; World Patent Application WO96/09293, published March 28, 1996; World Patent Application WO96/03392, published February 8, 1996; World Patent Application WO96/03388, published February 8, 1996;

60/147,150 - 060399

World Patent Application WO96/03387, published February 8, 1996; World Patent Application WO96/02515, published February 1, 1996; World Patent Application WO96/02486, published February 1, 1996; United States Patent 5,476,944, issued December 19, 1995; World Patent Application WO95/30652, published November 16, 1995; United States Patent 5,451,604, published September 19, 1995; World Patent Application WO95/21817, published August 17, 1995; World Patent Application WO95/21197, published August 10, 1995; World Patent Application WO95/15315, published June 8, 1995; United States Patent 5,504, 215, issued April 2, 1996; United States Patent 5,508,426, issued April 16, 1996; United States Patent 5,516,907, issued May 14, 1996; United States Patent 5,521,207, issued May 28, 1998; United States Patent 5,753,688, issued May 19, 1998; United States Patent 5,760,068, issued June 2, 1998; United States Patent 5,420,343, issued May 30, 1995; World Patent Application WO95/30656, published November 16, 1995; United States Patent 5,393,790, issued February 28, 1995; and World Patent Application WO94/27980, published February 8, 1994. The foregoing patents and patent applications are incorporated herein by reference in their entireties.

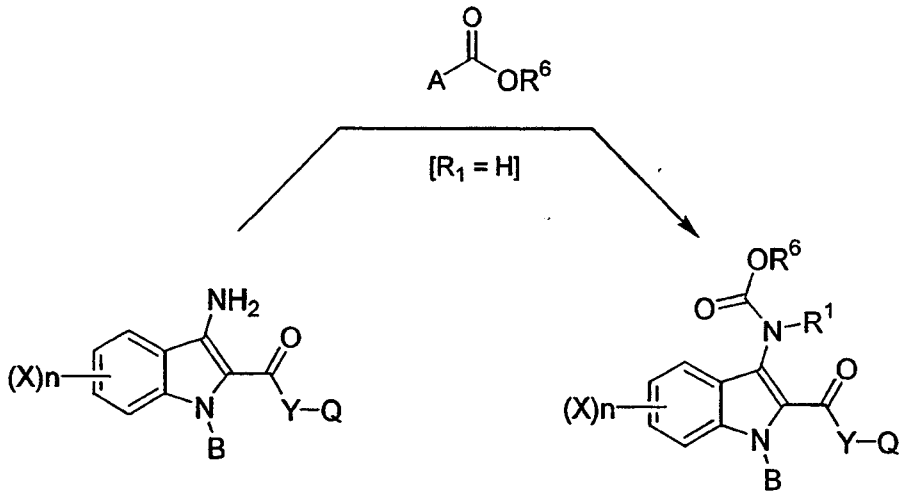
A compound of general formula (I) may be prepared by any synthetic procedure applicable to structure-related compounds known to those skilled in the art. The following representative examples as described hereinafter are illustrative of the invention in which, unless otherwise stated, L, Q, X, Y, R^1, R^2 and n are as defined herein before.



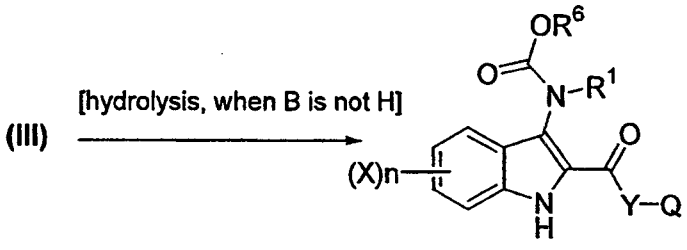
(I)

In one embodiment, a compound of the formula (IV) is prepared according to the reaction steps outlined in Scheme 1.

METHOD A



METHOD B



(IV)

SCHEME 1

In Scheme 1, B is hydrogen or a suitable protecting group, for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl, phenylsulfonyl or p-toluenesulfonyl, or the like. The group R^1, R^6, X, Y, Q and n are as defined as herein before.

For example, Method A or in step 1 of Method B, a compound of formula (II) is reacted with a compound of formula $R^6OC(O)$-A wherein A is defined such that the compound of $R^6OC(O)$-A is, for example, a carboxylic acid chloride, a carboxylic acid, a carboxylic acid ester, a carboxylic acid anhydride, or the like. In the instant example, when a compound of formula $R^6OC(O)$-A is, for example, a carboxylic acid chloride or carboxylic acid anhydride the reactants may be heated together in the absence or presence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, *o*-dichlorobenzene, nitrobenzene, 1,2-dichloroethane, or the like. Preferably, the reaction conducted in the presence of base. A preferred base is selected from, for example, but not limited to, an alkali or alkaline earth metal hydroxide, alkoxide, carbonate, or hydride, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride, or an amine such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, pyridine or dimethylaminopyridine in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, *o*-dichlorobenzene, nitrobenzene, pyridine, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, tetrahyrofuran, or mixtures thereof. Reaction temperatures are generally in the range of -100 to 250 °C, preferably in the range of 0 to 150 °C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from several minutes to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

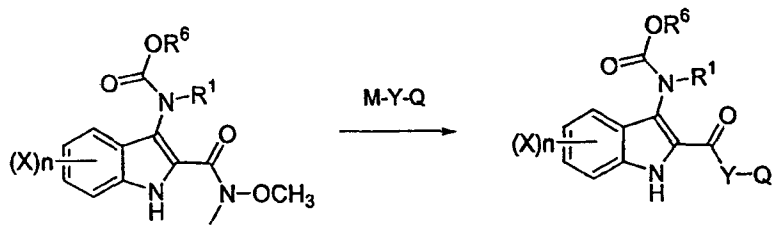
Alternatively, when a compound of formula $R^6OC(O)$-A is, for example, a carboxylic acid, the intermediate amide obtained from either Method A or step 1 in Method B can be readily prepared by treating the requisite carboxylic acid with a compound of formula (II) in the presence of a coupling reagent such as, but not limited to, 1-(dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (WSC), N,N'-dicyclohexylcarbodiimidazole (DCC), carbonyldiimidazole, cyanophosphonic acid diethyl ester, or the like. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, acetone, acetonitrile, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, dioxane, tetrahydrofuran or pyridine. Or, for example, under Mitsunobu-type reaction conditions. A suitable condensing reagent in the Mitsunobu reaction is a di-(C_{1-4})alkyl azodicarboxylate in the presence of a triarylphosphine, for example, diethyl azodicarboxylate in the presence of triphenylphosphine. Reaction inert solvents of choice include tetrahydrofuran, dichloromethane, dimethylformamide, benzene, toluene, or the like. The reaction temperature is preferably in the range of 0 °C to reflux temperature of the solvent, e.g. 0 to 100 °C, but if necessary, temperatures lower or higher can be adopted. Reaction times are, in general, from several

minutes to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

In step 2 of Method B, the intermediate amide (the group B is a suitable protecting group as defined herein above) is reacted with a compound of formula R^1-D wherein D is a selected from a suitable displaceable group, for example, a halo or sulfonyloxy group, for example, fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluoromethanesulfonyloxy, methanesulfonyloxy, benzenesulfonyloxy or *p*-toluenesulfonyloxy group. Preferably, the instant reaction is conducted in the presence of a suitable base, for example, an alkali or alkaline earth metal alkoxide, carbonate, or hydride, such as, but not limited to, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, acetone, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, dioxane, tetrahydrofuran or pyridine. Reaction temperatures are preferably in the range of -100 to 250 °C, usually in the range of 0 °C to reflux temperature of solvent, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from several minutes to a day, preferably from 30 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

When the group B is a suitable protecting group as defined herein above, the group B may be removed by a number of standard procedures known to those skilled in the art (for example, see "Protection of the Amino Group", in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, T. W. Greene and P.G. M. Wuts, Ed., John Wiley and Sons, Inc. 1991, pp. 309-405).

A compound of formula (IV) may also be prepared according to the reaction step outlined in Scheme 2.



(V) (IV)

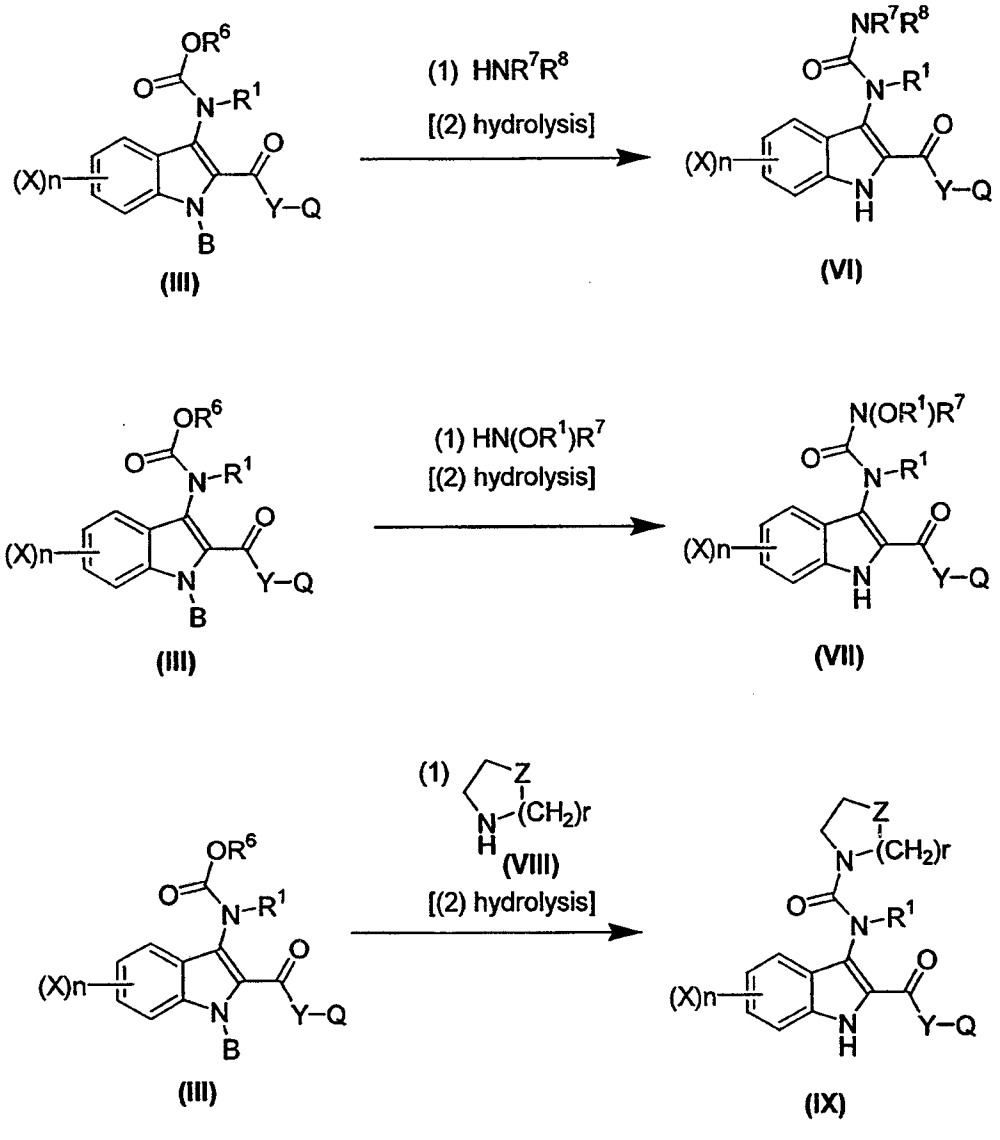
SCHEME 2

In Scheme 2, X, Y, Q, R^1, R^6 and n are as defined herein before. The compound of formula (V) (amide) is used for illustrative purposes only and is not meant to limit the scope of the present invention. Thus, for example, a compound of formula (V) is treated with a compound of formula M-Y-Q in a reaction inert solvent. In a compound of formula M-Y-Q, M

is defined such that compound of formula M-Y-Q is, for example, the corresponding Grignard or alkali metal reagent, for example, M may be magnesium chloride (Q-Y-MgCl), magnesium bromide (Q-Y-MgBr), or magnesium iodide (Q-Y-MgI), lithium (Q-Y-Li), potassium (Q-Y-K) or sodium (Q-Y-Na). The suitable Grignard or alkali metal reagents may be readily prepared, *in situ*, prior to use from the appropriate starting materials by conventional methods known to those skilled in the art. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, diethyl ether, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, dioxane, benzene, toluene, hexane or cyclohexane, or mixtures thereof. Reaction temperatures are preferably in the range of -100 to 150 °C, usually in the range of -70 °C to reflux temperature of solvent, preferably, -40 °C to room temperature, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from several minutes to a day, preferably from 30 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

The compound of formula (V) is readily accessible by conventional synthetic methods known to those skilled in the art and, of which, are adequately described within the accompanying non-limiting examples.

In another embodiment, compounds of the formula (VI), compounds of formura (VII) and compounds of formura (IX), wherein R^1, R^6, R^7, R^8, X, Y, Q, n and r are as defined as herein before, B is a suitable protecting group as herein before, are prepared according to the reaction steps outlined in Scheme 3.



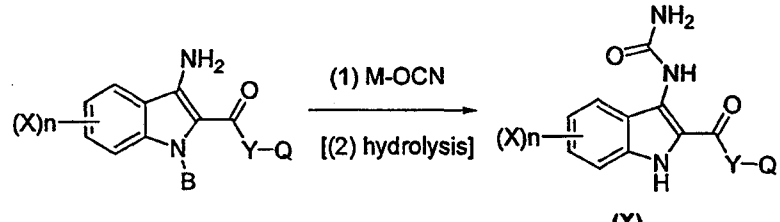
SCHEME 3

For example, a compound of formula (III) is reacted with a compound of formula HNR^7R^8, a compound of formura $HN(OR^1)R^7$, or a compound of formura (VIII). The reactants may be heated together in the absence or presence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, *o*-dichlorobenzene, nitrobenzene, pyridine, 1,2-dichloroethane, dichloromethane, acetonitrile, dioxane, N,N-dimethylformamide, or the like. If nessesary, the reaction conducted in the presence of base. A preferred base is selected from, for example, but not limited to, an alkali or alkaline earth metal hydroxide or carbonate such as sodium hydroxide, potassium

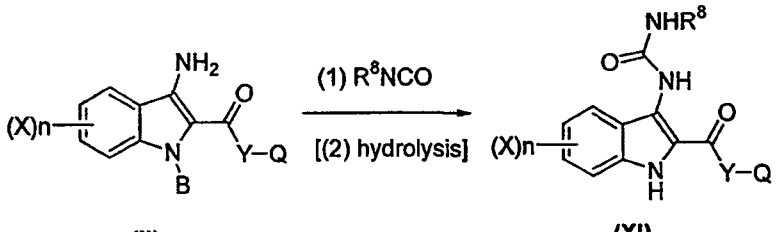
hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, or an amine such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, pyridine or dimethylaminopyridine in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, o-dichlorobenzene, nitrobenzene, pyridine, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, tetrahyrofuran, or mixtures thereof. Reaction temperatures are generally in the range of -100 to 250 °C, preferably in the range of 0 to 150 °C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from several minutes to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

When the group B is a suitable protecting group as defined herein above, if nesesary, the group B may be removed by a number of standard procedures known to those skilled in the art (for example, see "Protection of the Amino Group", in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, T. W. Greene and P.G. M. Wuts, Ed., John Wiley and Sons, Inc. 1991, pp. 309-405).

In another embodiment, compounds of the formula (X) and compounds of formura (XI), wherein R^8, X, Y, Q and n are as defined as herein before, B is a suitable protecting group as herein before, are prepared according to the reaction steps outlined in Scheme 4.



(II) (X)



(II) (XI)

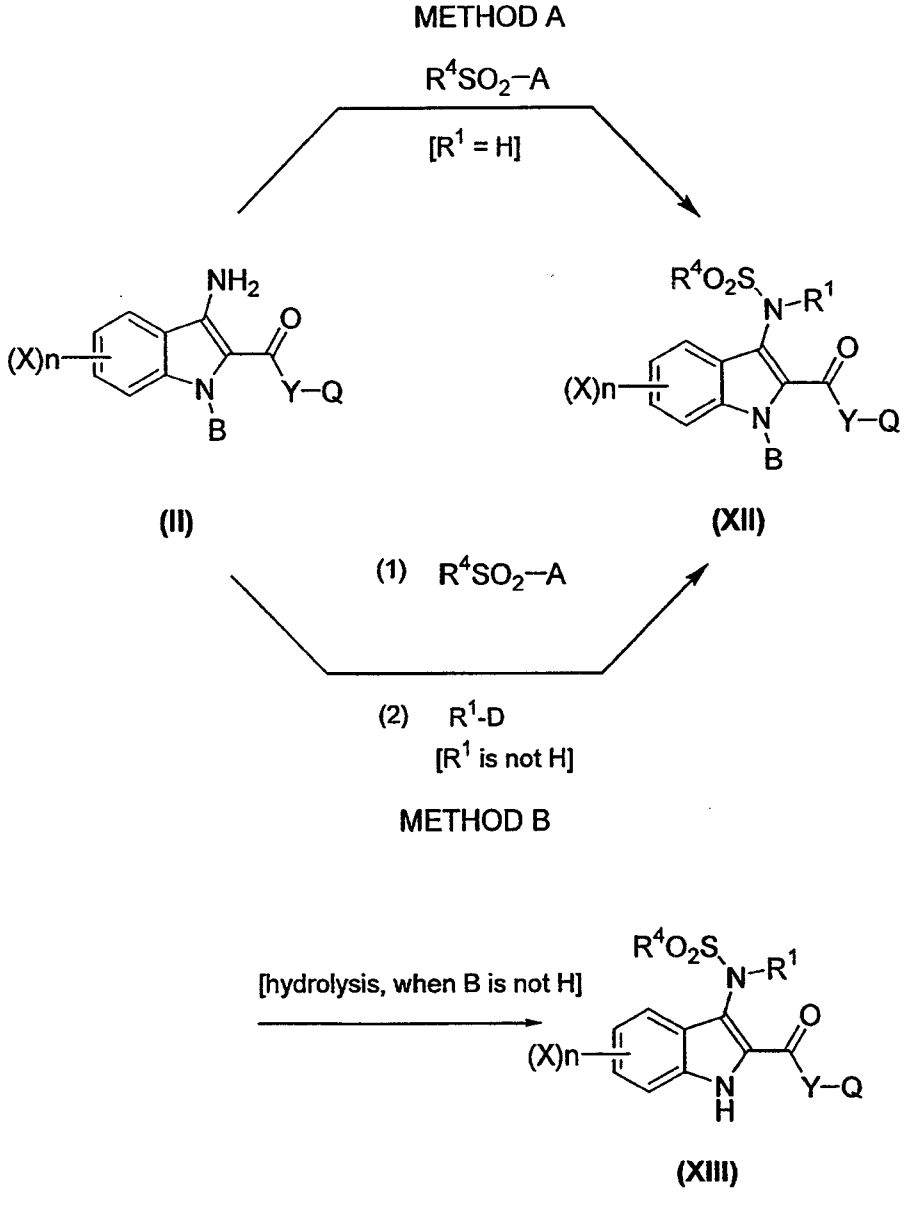
SCHEME 4

For example, a compound of formula (II) is reacted with a compound of formula M-OCN, or a compound of formula R^8NCO. In a compound of formula M-OCN, M is defined such that compound of formula M-OCN is, for example, the corresponding alkali or alkaline earth metal reagent, for example, M may be sodium, pottasium.

The reactants may be heated together in the absence or presence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, *o*-dichlorobenzene, nitrobenzene, 1,2-dichloroethane, dichloromethane, or the like. Reaction temperatures are generally in the range of -100 to 250 °C, preferably in the range of 0 to 150 °C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from several minutes to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

When the group B is a suitable protecting group as defined herein above, the group B may be removed by a number of standard procedures known to those skilled in the art (for example, see "Protection of the Amino Group", in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, T. W. Greene and P.G. M. Wuts, Ed., John Wiley and Sons, Inc. 1991, pp. 309-405).

In another embodiment, a compound of the formula (XIII) is prepared according to the reaction steps outlined in Scheme 5.



SCHEME 5

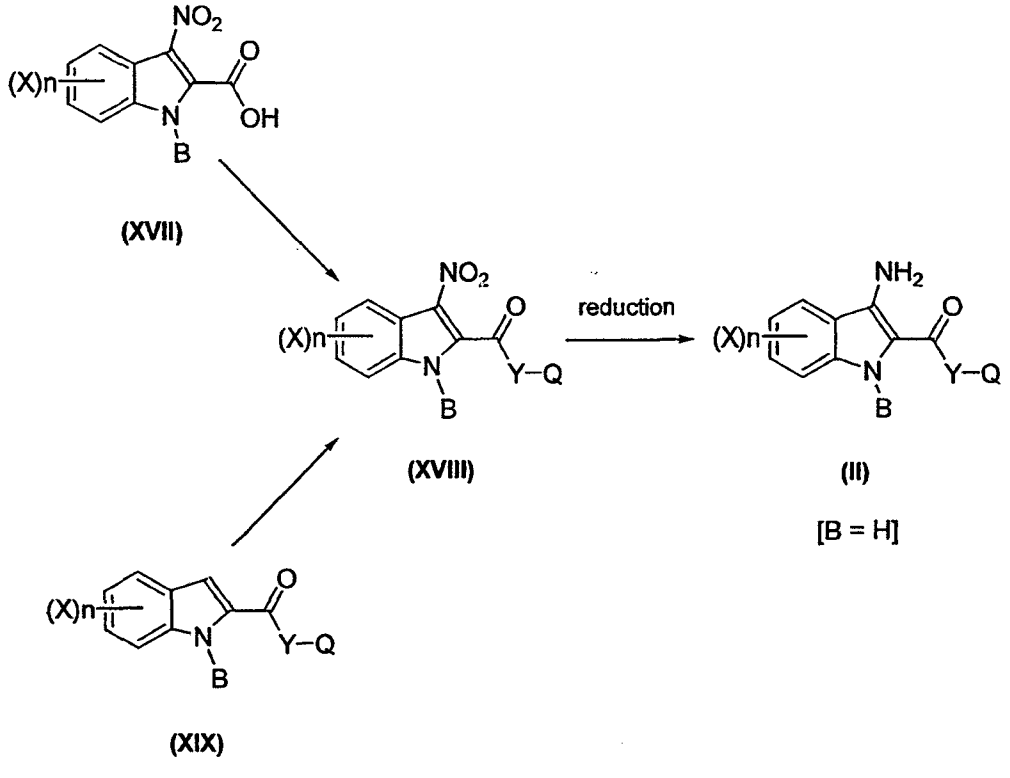
In Scheme 5, B is hydrogen or a suitable protecting group, for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl (Boc), or benzyloxycarbonyl, or the like. The group Q, X, R^1 and n are defined as herein before.

For example, Method A or in step 1 of Method B, a compound of formula (II) is reacted with a compound of formula R^4SO_2-A wherein A is defined such that the compound of R^4SO_2-A is, for example, a sufonic acid chloride, a sulfonic acid anhydride, or the like. In the instant example, when a compound of formula R^4SO_2-A is, for example, a sulfonic acid

chloride the reactants may be heated together in the absence or presence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, *o*-dichlorobenzene, nitrobenzene, 1,2-dichloroethane, or the like. Preferably, the reaction is conducted in the presence of a base. A preferred base is selected from, for example, but not limited to, an alkali or alkaline earth metal hydroxide, alkoxide, carbonate, or hydride, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride, or an amine such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, pyridine or dimethylaminopyridine in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, *o*-dichlorobenzene, nitrobenzene, pyridine, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, tetrahyrofuran, or mixtures thereof. Reaction temperatures are generally in the range of -100 to 250 °C, preferably in the range of 0 to 150 °C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from several minutes to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed. Under the reaction conditions described herein above, the intermediate indole may be isolated as either the mono-substituted sulfonylamino- or di-substituted sulfonylamino- intermediate, or mixtures thereof, and as such, is preferably used in the next step without isloation.

In step 2 of Method B, the intermediate amide (the group B is a suitable protecting group as defined herein above) is reacted with a compound of formula R^1-D wherein D is a selected from a suitable displaceable group, for example, a halo or sulfonyloxy group, for example, fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluoromethanesulfonyloxy, methanesulfonyloxy, benzenesulfonyloxy or *p*-toluenesulfonyloxy group. Preferably, the instant reaction is conducted in the presence of a suitable base, for example, an alkali or alkaline earth metal alkoxide, carbonate, or hydride, such as, but not limited to, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, acetone, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, dioxane, tetrahydrofuran or pyridine. Reaction temperatures are preferably in the range of -100 to 250 °C, usually in the range of 0 °C to reflux temperature of solvent, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from several minutes to a day, preferably from 30 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

When the group B is a suitable protecting group as defined herein above, the group B may be removed by a number of standard procedures known to those skilled in the art (for example, see "Protection of the Amino Group", in *Protective Groups in Organic Synthesis*,



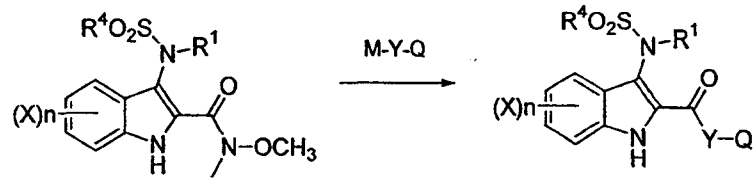
SCHEME 8

For example, the compound of formula (II) may be prepared from the requisite nitro compound of formula (XVIII) by reduction in the presence of suitable reducing agent by conventional methods known to those skilled in the art. For example, tin (II) chloride in ethanol (F. D. Bellamy and K. Ou, *Tetrahedron Lett.*, 25, 839 (1984)), iron - ammonium chloride in aqueous ethanol (K. Ramadas and N. Srinivasan, *Synth. Commun.*, 22, 3189 (1992)), or zinc dust or iron in acetic acid (E. Wertheim, *Org. Synth. Coll. Vol. 2.*, 160 (1943)), or by catalytic hydrogenolysis. Preferred catalysts are, for example, palladium-on-charcoal or Raney-Nickel (C. F. H. Allen and J. Vanallan, *Org. Synth. Coll. Vol. 3.*, 63 (1955)). The nitro compound of formula (XVIII) is readily accessible by conventional synthetic methods known to those skilled in the art and, of which, are adequately described within the accompanying non-limiting examples.

The starting material of the formulae in the aforementioned general syntheses may be obtained by conventional methods known to those skilled in the art. The preparation of such starting materials is described within the accompanying non-limiting examples which are provided for the purpose of illustration only. Alternatively, requisite starting materials may be obtained by analogous procedures, or modifications thereof, to those described hereinafter.

2nd Edition, T. W. Greene and P.G. M. Wuts, Ed., John Wiley and Sons, Inc. 1991, pp. 309-405). Under these reaction conditions, facile cleavage of one of the sulfonyl groups of the di-substituted sulfonylamino- intermediate occurs concomitantly.

A compound of formula (XIII) may also be prepared according to the reaction step outlined in Scheme 6.



(XIV) (XIII)

SCHEME 6

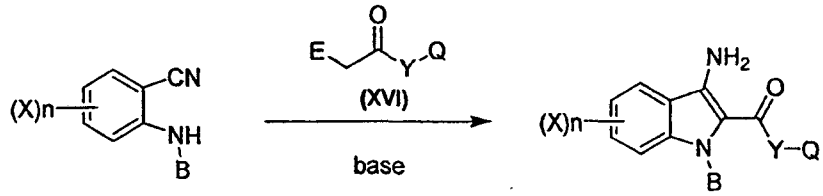
In Scheme 6, X, Q, R^1, R^4 and n are as defined herein before. The compound of formula (XIV) (amide) is used for illustrative purposes only and is not meant to limit the scope of the present invention. Thus, for example, a compound of formula (XIV) is treated with a compound of formula M-Y-Q in a reaction inert solvent. In a compound of formula M-Y-Q, M is defined such that compound of formula M-Y-Q is, for example, the corresponding Grignard or alkali metal reagent, for example, M may be magnesium chloride (Q-Y-MgCl), magnesium bromide (Q-Y-MgBr), or magnesium iodide (Q-Y-MgI), lithium (Q-Y-Li), potassium (Q-Y-K) or sodium (Q-Y-Na). The suitable Grignard or alkali metal reagents may be readily prepared, *in situ*, prior to use from the appropriate starting materials by conventional methods known to those skilled in the art. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, diethyl ether, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, dioxane, benzene, toluene, hexane or cyclohexane, or mixtures thereof. Reaction temperatures are preferably in the range of -100 to 150 °C, usually in the range of -70 °C to reflux temperature of solvent, preferably, -40 °C to room temperature, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from several minutes to a day, preferably from 30 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

The compound of formula (XIV) is readily accessible by conventional synthetic methods known to those skilled in the art and, of which, are adequately described within the accompanying non-limiting examples.

A compound of formula (II) may be prepared by a number of synthetic procedures known to those skilled in the art. The following representative examples as described hereinafter are illustrative and are not meant to limit the scope of the invention in anyway.

For example, a compound of formula (II), wherein B, X, Y, Q and n are as defined as herein before, is readily accessible from the appropriate 2-aminobenzonitrile (XV) as

illustrated in Scheme 7 (For example, see E. E. Garcia, L. E. Benjamin and R. Ian Fryer, *J. Heterocycl. Chem.*, 10, 51 (1973)).



(XV) (II)

SCHEME 7

Thus, the requisite 2-aminobenzonitrile (XV) is reacted with a compound of formula (XVI), wherein Y and Q are as defined as herein before and E is halo, preferably, iodo, bromo or chloro, in the presence of a suitable base. A suitable base is, for example, an alkali or alkaline earth metal alkoxide, carbonate, or hydride, such as, but not limited to, sodium *tert*-butoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, dioxane or tetrahydrofuran. Reaction temperatures are preferably in the range of -40 to 250 °C, usually in the range of 0 °C to reflux temperature of solvent, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from several minutes to a day, preferably from 30 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

Alternatively, a compound of formula (II), wherein X, Y, Q and n are as defined as herein before and B is hydrogen, may be prepared according to the reaction steps depicted in Scheme 8.

The products which are addressed in the aforementioned general syntheses and illustrated in the experimental examples described herein after may be isolated by standard methods and purification can be achieved by conventional means known to those skilled in the art, such as distillation, crystallization or chromatography techniques.

Certain compounds described herein contain one or more asymmetric centers and are capable of existing in various stereoisomeric forms. The present invention contemplates all such possible stereomers as well as their racemic and resolved, enantiomerically pure forms and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Certain compounds of the present invention are capable of forming addition salts with inorganic or organic acids. The pharmaceutically acceptable acid salts of the compounds of formula (I) are those which form non-toxic addition salts, such as, but not limited to, the hydrochloride, hydrobromide, sulfate or bisulfate, acetate, benzoate, besylate, citrate, fumarate, glucuronate, hippurate, lactate, tartrate, saccharate, succinate, maleate, methanesulfonate, *p*-toluenesulfonate, phosphate and pamoate (i.e., 4,4'-methylene-*bis*-(3-hydroxy-2-naphthoate)) salts. The pharmaceutically acceptable acid salts may be prepared by conventional techniques.

Certain compounds of the present invention are capable of forming pharmaceutically acceptable non-toxic cations. Pharmaceutically acceptable non-toxic cations of compounds of formula (I) may be prepared by conventional techniques by, for example, contacting said compound with a stoichiometric amount of an appropriate alkaline or alkaline earth metal (sodium, potassium, calcium and magnesium) hydroxide or alkoxide in water or an appropriate organic solvent such as ethanol, isopropanol, mixtures thereof, or the like.

Also included within the scope of this invention are bioprecursors (also called pro-drugs) of the compounds of the formula (I). A bioprecursor of a compound of the formula (I) is a chemical derivative thereof which is readily converted back into the parent compound of the formula (I) in biological systems. In particular, a bioprecursor of a compound of the formula (I) is converted back to the parent compound of the formula (I) after the bioprecursor has been administered to, and absorbed by, a mammalian subject, e.g., a human subject. When the compounds of the formula (I) of this invention may form solvates such as hydrates, such solvates are included within the scope of this invention.

An example of prodrug of the compound of formula (I) is a compound of the formula (I), wherein the 1st position of indole ring is substituted with a group selected from hydroxymethyl, -C(O)-C_{1-4} alkyl, -C(O)-(NH_2)CH-(C_{1-4} alkyl), -C(O)-phenyl, -CH_2NHC(O)-aryl, -CH_2-C_{1-4}alkyl-O-C(O)-C_{1-4}alkyl, -C_{1-4} alkyl-pyridyl, -C(O)CH_2NR_2 and -$CH_2N(C_{1-4}$ alkyl)$_2$.

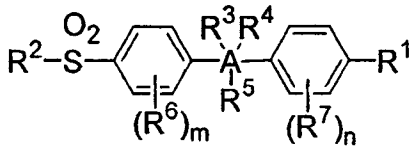
Another example of prodrug of the compound of formula (I) is a compound of the formula (I), wherein the carboxyl group is substituted with a group selected from C_{1-4} alkyl, -

CH_2-C_{1-4}alkyl-O-C(O)-C_{1-4}alkyl, -CH_2-C_{1-4}alkyl-O-C(O)-N(C_{1-4}alkyl)$_2$, -CH_2C(O)-N(C_{1-4} alkyl)$_2$, -CH_2-C_{1-4}alkyl-O-C(O)-O-C_{1-4}alkyl, ethyl-OH and -CH_2CO_2H.

The compounds of general formula (XX) can be prepared by a variety of synthetic routes. The following representative examples as described hereinafter are illustrative and are not meant to limit the scope of the invention in anyway. Unless otherwise stated, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 are as defined herein before.

1) Synthesis of Compound (XX) by A Ring Formation.

Compound (I) can be synthesized by a variety of A ring formation methods.

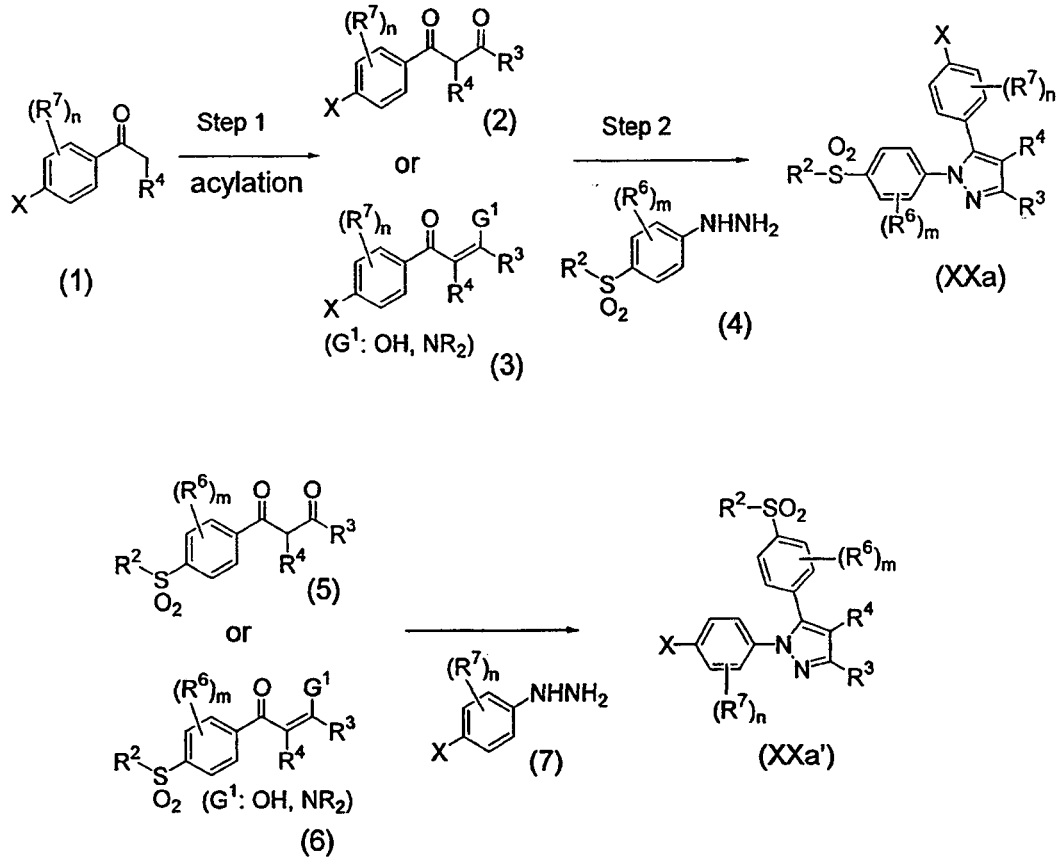


(I)

Pyrazole:

When A is a pyrazole ring, the pyrazole (Ia) can be prepared from an appropriate 1,3-diketone or its equivalents (2 or 3) and phenylhydrazine (4), as shown in scheme 9.

SCHEME 9



In step 1, ketone (1) is treated with a base (e.g., NaOMe, NaH and Me_3Si_2NLi preferably NaOMe, wherein Me represents methyl) and an acylating reagent (e.g., ester or ester equivalent such as acylimidazole, dialkylamide and dialkylacetal), in a solvent such as diethylether, tetrahydrofuran, methanol, dichloromethane and methyl tert-butyl ether, to form the 1,3-diketone (2) or 1,3-diketone equivalent (3) (G^1 is OH or NR_2: R = C_{1-4} alkyl). X in Scheme I is R^1, chloro, bromo or OH.

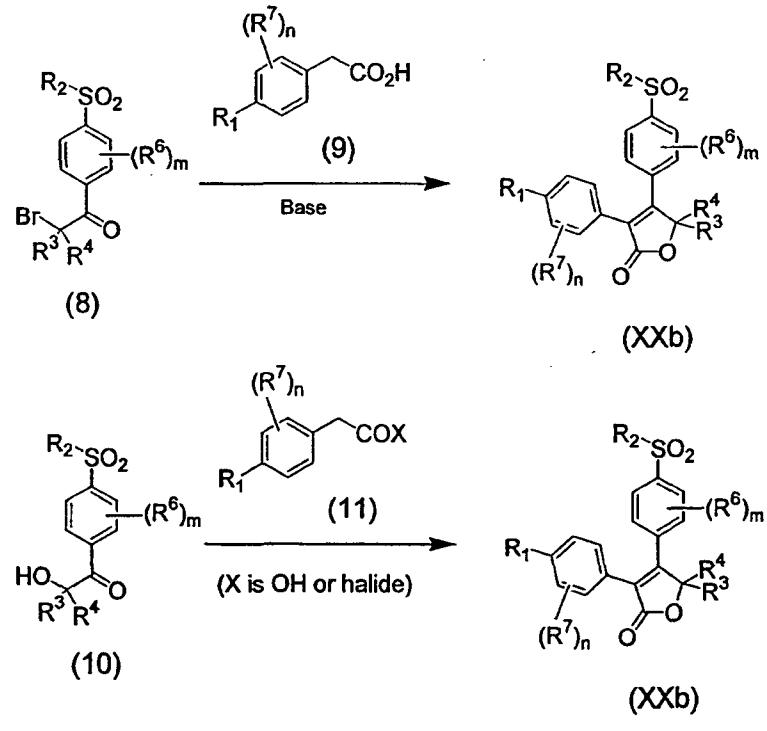
In step 2, the 1,3-diketone (2) or 1,3-diketone equivalent (3) is treated with the salt (such as hydrochloride, hydrobromide, sulfate and oxalate) or the free base of the hydrazine derivative (4) in an anhydrous protic solvent such as ethanol or acetic acid at reflux temperature for from 2 hours to 20 hours to afford the pyrazole compound (XXa).

The starting materials (1) are either commercially available or can be prepared by the method described in *Aust. J. Chem.*, 1977, *30* , 229 and *Heterocycles*, 1990, *31*, 1951 and which are incorporated by reference. The regio isomeric pyrazole (XXa') can be also prepared from the corresponding 1,3-diketone (5) or 1,3-diketone equivalent (6) and phenyhydrazine (7), which is well known in the art.

Furanone:

Furanone (XXb) can be prepared from aryl bromomethyl ketone (8) and aryl acetic acid (9).

SCHEME 10

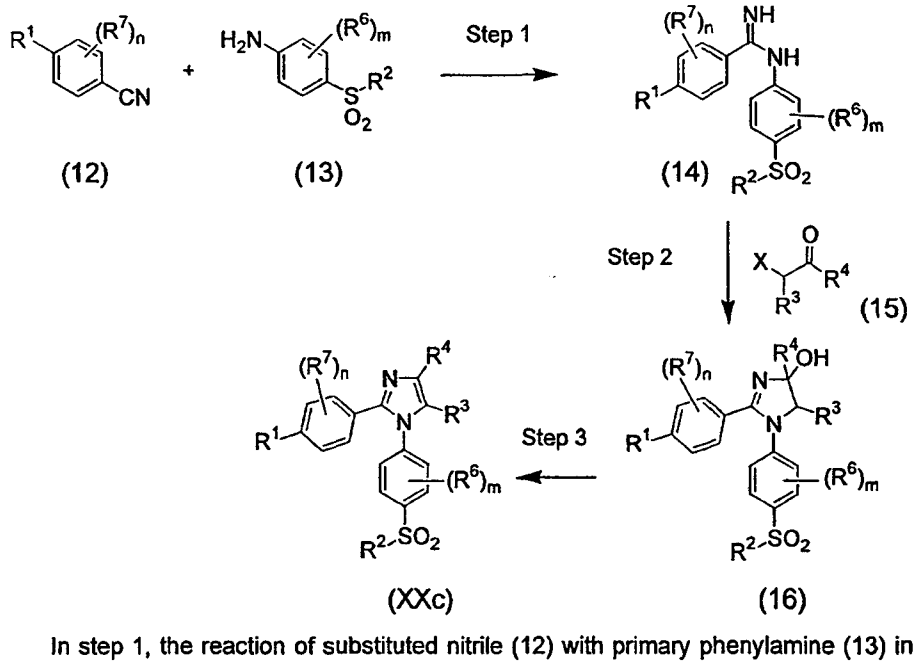


As shown in Scheme 10, an appropriately substituted aryl bromomethyl ketone (8) is reacted with an appropriately substituted arylacetic acid (9) in a solvent such as acetonitrile, dimethylsulfoxide, dimethoxyethane and diethylether in the presence of a base such as triethylamine and diisopropylethylamine and then treated with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) to afford the furanone (XXb). The α-bromomethylketone (8) can be easily obtained by halogenation of the corresponding acetophenone, which is well known in the art.

Furanone (XXb) can be also prepared by the reaction of α-hydroxy ketone (10) with (11) (X=OH) in the presence of coupling reagent such as 1-cyclohexyl-3-(2-morpholinoethyl)carbodiimide and metho-p-toluenesulfonate, and further treatment with a base such as DBU.Imidazole:

Imidazole (XXc) can be prepared by the reaction of amidine (14) and α-haloketone (15) followed by the dehydration as shown in Scheme 11.

SCHEME 11



In step 1, the reaction of substituted nitrile (12) with primary phenylamine (13) in the presence of alkylaluminium reagents such as trimethylaluminium, triethylaluminium, diethylaluminium chloride, diethylaluminium chloride in the presence of inert solvents such as toluene, benzene and xylene, gives amidine (14).

In step 2 the reaction of amidine (14) with α-haloketone (15) (where X is bromo or chloro) in the presence of base, such as sodium bicarbonate, potassium carbonate, sodium carbonate and potassium bicarbonate, or hindered tertiary amines such as N,N'-diisopropylethylamine in the presence of inert solvents such as isopropanol, acetone, and dimethylformamide at a temperature of about 0 °C to about 120 °C for 30 min. to 2 days, preferably at a temperature of about 20 °C to about 100 °C for 30 min. to 8 hours, gives the 4,5-dihydroImidazole (16).

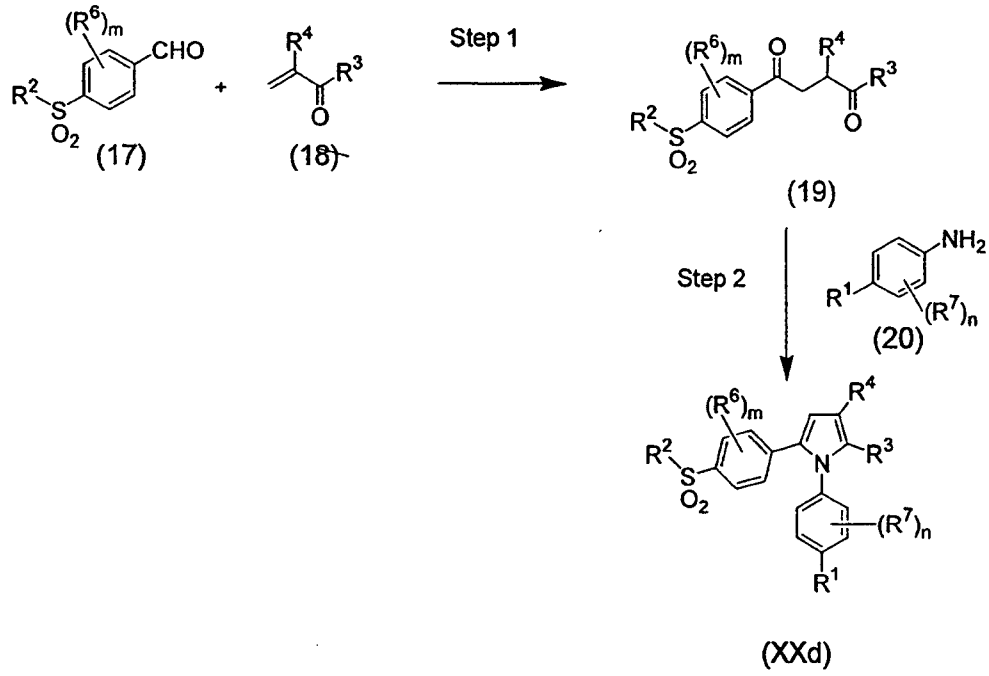
The obtained 4,5-dihydroImidazole (16) may be dehydrated in the presence of an acid catalyst such as 4-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic acid and mineral acids (such as hydrochloric acid) to form the 1,2-disubstituted Imidazole (XXc) of this invention (step 3). A suitable solvent for this dehydration step are e.g., toluene, xylene or benzene. A compound of (XXc) wherein R^2 is amino can be prepared by using a compoud of (XXc) wherein R^2 is methyl, for example by the Huang method (*Tetrahedron Lett.*, 1994, *35*, 7201.).

In some cases the intermediate (16) may not be readily isolated. The reaction, under the conditions described above, proceeds to give the Imidazole (XXc) directly.

Pyrrole:

Pyrrole can be prepared by the Paal-Knorr's method, which is well known in the art (scheme 12).

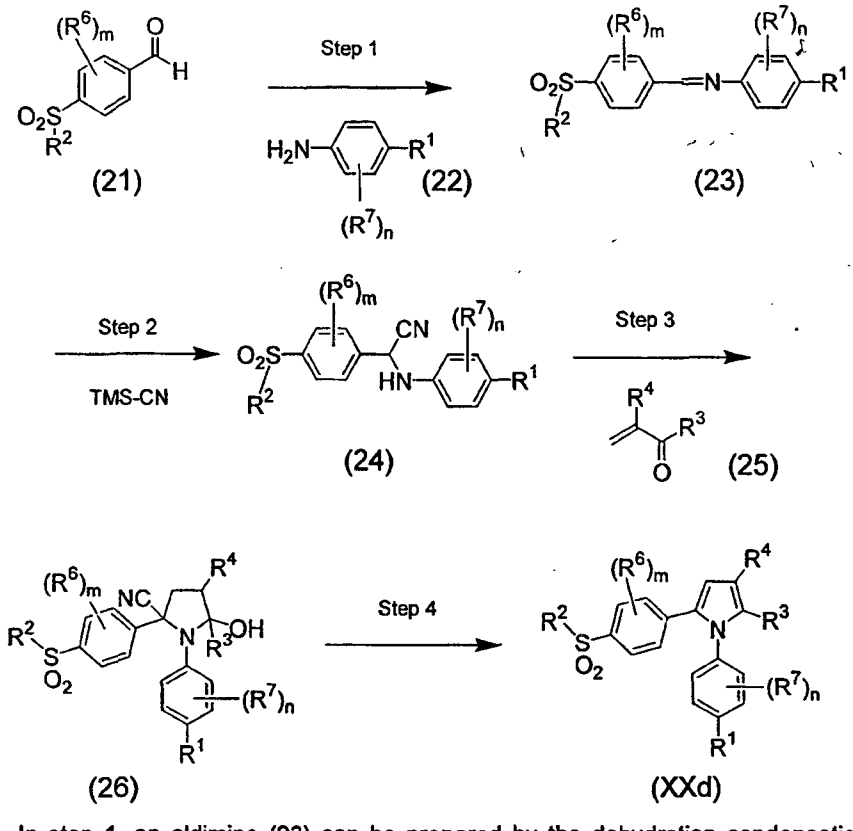
SCHEME 12



The preparation of suitable 1,4-diketone (19) by the Stetter reaction (for a review on Stetter reaction, *Angew. Chem. , Int. Ed. Engl.* 1976, *15*, 639.) followed by heating with appropriate amines (20) in the Paal-Knorr condensation gives the pyrrole (XXd). The Stetter reaction of substituted benzaldehyde (17) with α,β-unsaturated ketone (18) using the thiazolium salt catalyst in the presence of bases such as triethylamine, diisopropylethylamine and pyridine, gives the 1,4-diketone (19). Suitable solvents for this reaction are methanol, ethanol or isopropanol. The reaction may be carried out at temperatures of about 0 °C to about 120 °C for 15 minutes to 2 days, preferably at temperatures of about 20 °C to about 90 °C for 30 minutes to 1 days. The condensation of 1,4-diketone (19) with arylamine (20) in the presence of an acid catalyst such as 4-toluenesulfonic acid gives the pyrrole (Id). Suitable solvents for this condensation step are e.g., toluene, xylene or benzene. A compound of (XXd) wherein R^2 is amino can be prepared by using a compound of (XXd) wherein R^2 is methyl, for example by the Huang method (*Tetrahedron Lett.*, 1994, *35*, 7201.).

Alternatively, the pyrrole (XXd) can be prepared as shown in Scheme V.

SCHEME 13



(21) (22) (23) (24) (25) (26) (XXd)

In step 1, an aldimine (23) can be prepared by the dehydration condensation of a benzaldehyde (21) with an aniline (22) in an inert solvent. The reaction is normally and preferably effected in the presence of a solvent. Examples of suitable solvents include aliphatic hydrocarbons such as hexane and heptane; aromatic hydrocarbons such as benzene and toluene; halogenated hydrocarbons such as methylene chloride and chloroform; ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran and dioxane; alcohol such as methanol, ethanol and isopropanol. Among these solvents, the alcohol would be preferable. This reaction can be carried out at a temperature of from 5 °C to 200 °C, preferably from room temperature to 150 °C for from 10 minutes to 20 hours, more preferably from 1 hour to 15 hours.

In step 2, an anilinonitrile (24) can be prepared by an addition of hydrogen cyanide to the aldimine (23), prepared as described in step 1. The reaction may be carried out by reacting the aldimine (23) with trimethylsilyl cyanide (TMS-CN) in the presence of a Lewis acid, for example, aluminium chloride, tin chloride and zinc chloride in an inert solvent such as diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, benzene, and methylene chloride, preferably diethyl ether and tetrahydrofuran. This reaction can be carried out at a temperature of from 5 °C to 200 °C, preferably from room temperature to 150 °C for from 10 minutes to 50 hours, more preferably from 1 hour to 20 hours.

In step 3 and 4, the pyrrole (XXd) can be prepared by reacting the anilinonitrile (24), prepared as described in step 2, with an α,β-unsaturated aldehyde or ketone (25) to obtain a pyrrolidine compound (26), which can be then dehydrated and dehydrogencyanated.

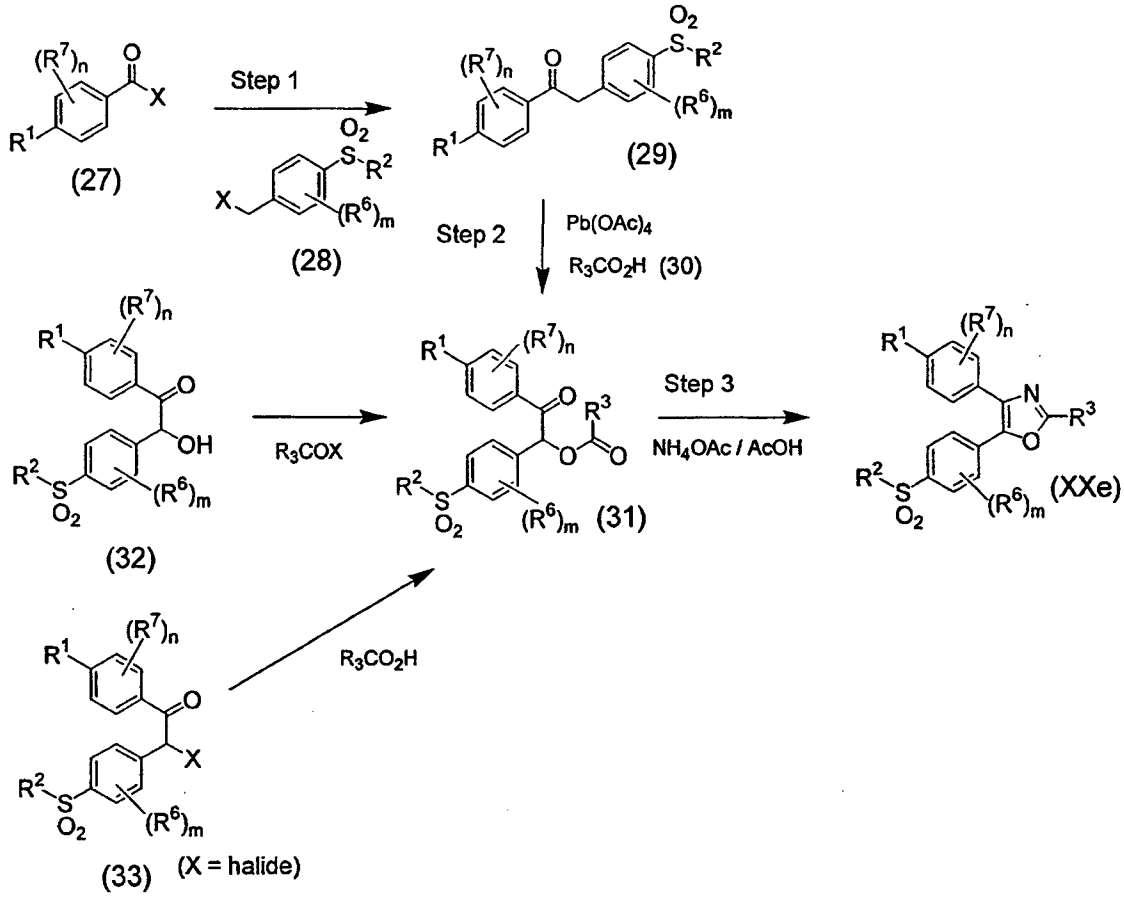
In step 3, the reaction may be carried out by reacting the anilinonitrile (24) with an α,β-unsaturated aldehyde or ketone (25) in the presence of a base, such as lithium amide, sodium amide, potassium amide, lithium bis(trimethylsilyl) amide, and sodium methoxide, preferably lithium bis(trimethylsilyl) amide in an inert solvent such as diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, benzene, and methylene chloride, preferably diethyl ether and tetrahydrofuran. This reaction can be carried out at a temperature of from -78 °C to 100 °C, preferably from -78 °C to room temperature for from 10 minutes to 30 hours, preferably from 1 hour to 15 hours.

In step 4, the pyrroles (XXd) can be prepared by the dehydration and dehydrogencyanation of the pyrrolidine compound (26). This may be achieved by heating the crude product obtained by evaporation of the solvent from the product of step 3, or by heating the crude material obtained by the extraction, at a temperature of from 80 °C to 250 °C, in the presence or absence of a solvent after completion of the reaction of step 3. Suitable solvent would be toluene, xylene, diglyme, diphenyl ether, dimethylformamide or the like.

Oxazole:

Oxazole (XXe) can be prepared according to the following procedures of Scheme 14.

SCHEME 14



In step 1, the ketone (29) can be prepared by the reaction of acid halide (27) with 4-sulfonylbenzyl halide (preferably X=Cl or Br) (28) in the presence of metal such as zinc and magnesium, preferably zinc, in an inert solvent such as 1,2-dimethoxyethane, dioxane, diethyl ether, tetrahydrofuran, methylene chloride, benzene, and toluene at a temperature of from 0°C to 150 °C, preferably from room temperature to 50 °C for from 10 minutes to 30 hours, preferably from 1 hour to 15 hours. Suitable catalyst e.g., tetrakis(triphenylphosphine)palladium can be used in this reaction. In step 2, the α-carbonyloxy ketone (31) can be prepared by the reaction of ketone (29), prepared as described above, with an appropriate carboxylic acid (30) in the presence of lead (IV) acetate and manganese (III) acetate in the presence or absence of a solvent, but when a solvent is used, suitable solvent would be benzene, toluene and xylene. This reaction can be carried out at a temperature of from room temperature to 150 °C, preferably from 50 °C to 120 °C for from 10 minutes to 30 hours, more preferably from 1 hour to 15 hours.

The oxazole (XXe) can be prepared by heating the α-carbonyloxy ketone (31) in a lower alkylcarboxylic acid such as acetic acid, formic acid and propionic acid in the presence

of ammonium acetate, ammonium formate and ammonium carbonate, preferably ammonium acetate.

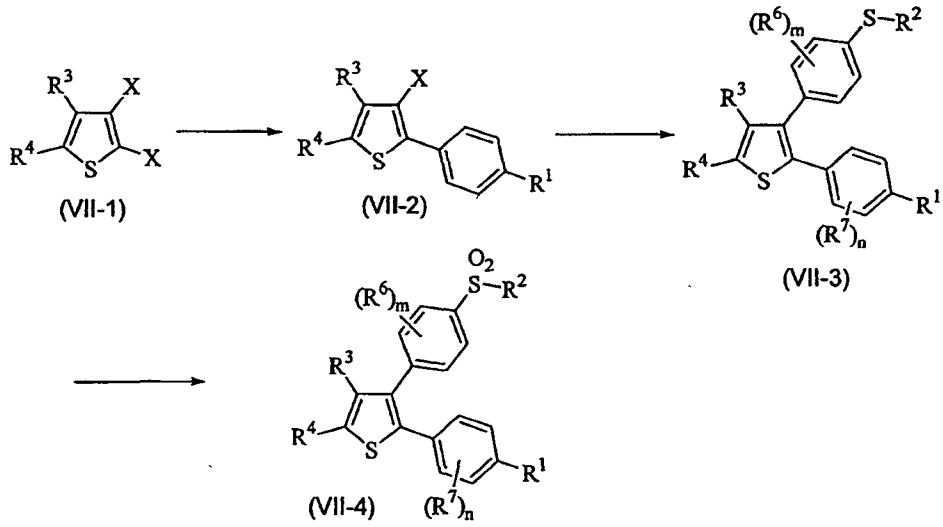
Alternatively, the α-carbonyloxy ketone (31) can be prepared from the corresponding α-hydroxy ketone (32) or α-halo ketone (33) by reacting with an appropriate acid halide or carboxylic acid in the presence of a base such as pyridine and triethylamine in an inert solvent such as methylene chloride and chloroform at a temperature of -10 °C to 100 °C. The corresponding α-hydroxy ketone (32) or α-halo ketone (33) can be prepared by oxidation of the ketone (29) by using iodobenzene diacetate, or by halogenation of the ketone by using bromine, chlorine, and *N*-bromosuccineimide in the presence of an inert solvent such as 1,2-dimethoxyethane, dioxane, diethyl ether, tetrahydrofuran, benzene and toluene. A compound of (XXe) wherein R^2 is amino can be prepared by using a compoud of (XXe) wherein R^2 is methyl, for example by the Huang method (*Tetrahedron Lett.*, 1994, *35*, 7201.).

The regioisomeric oxazole can be prepared from the corresponding sulfonylbenzoic acid halide and benzyl halide.

Thiophene:

Thiophene analogs can be prepared as shown in scheme 15.

SCHEME 15



The Suzuki coupling of 2,3-dihalothiophene (VII-1) with 4-(aryl or heteroaryl)phenylboronic acid, followed by the second coupling with 4-(R^2-thio)phenylboronic acid provides 2-[4-(aryl or heteroaryl)phenyl]-3-[4-(methylthio)phenyl]thiophene. The obtained thiophene (VII-3) may be oxidated by the methods known in the art to give the methylsulfonyl analogs (VII-4).

Alternatively, the other arylmetal reagents such as aryl Grignard reagent, arylzinc reagent, aryltin reagent, or arylsilyl reagent instead of arylboronic acid can be used in this reaction.

The reaction of arylboronic acid with 2,3-dihalothiophene may be carried out in a solvent such as benzene, toluene, dimethoxyethane, dimethylformamide, preferably dimethoxyethane, typically in the presence of a base such as pottasium hydroxide, thallium hydroxide, triethylamine, sodium bicarbonate, or a combination of water and alone solvent preferably water and dimethoxyethane. The catalyst may be selected from those typically employed for the so-called Suzuki reaction (for example, tetrakis(triphenylphosphine)palladium and dichloro bis(triphenylphosphine)palladium). The reaction is carried out at a temperature in the range from 20 to 160 °C, usually 60 to 130 °C for 10 minutes to 5 days, usually 30 minutes to 15 hours..

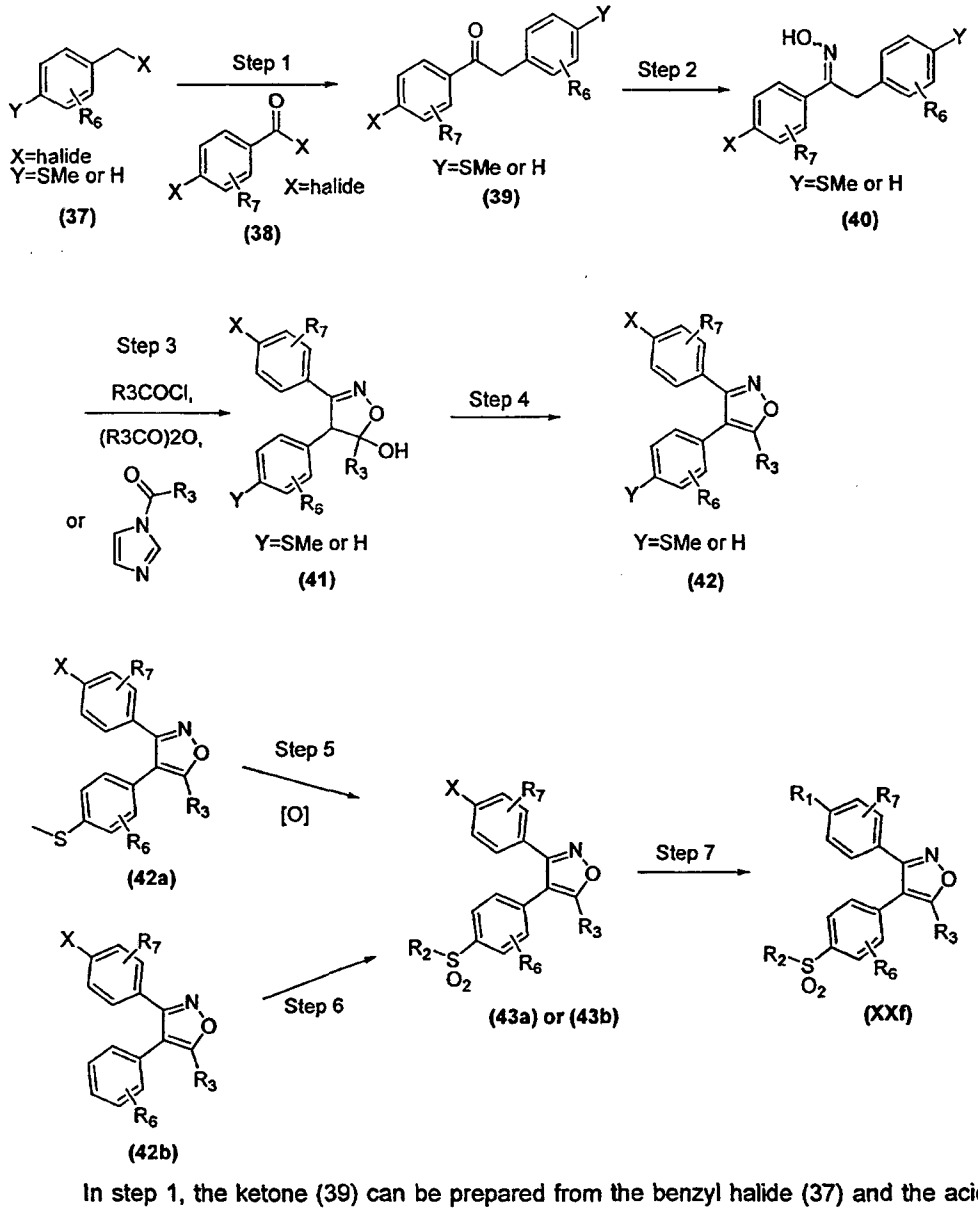
Isoxazoles:

When A is an isoxazole ring, the isoxazole derivatives (XXf), (XXg), and (XXg') can be prepared from appropriate oximes (40) and (47) as shown in schemes 16 and 17.

3,4-Diphenylisoxazoles;

Synthesis of 3,4-diphenylisoxazole is shown in scheme 16.

SCHEME 16



In step 1, the ketone (39) can be prepared from the benzyl halide (37) and the acid halide (38), according to the procedure described in step 1 in oxazole synthesis (Scheme 14).

In step 2, the oxime (40) can be obtained by treatment of the ketone (39) with hydroxylamine hydrochloride in the presence of base such as sodium acetate, in an inert solvent such as water, methanol, ethanol, i-propanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, diethyl ether, or a miture of the above described solvents, preferably a mixture of water and ethanol. This reaction can be carried out at a temperature of from 0°C to reflux temperature, preferably from 50°C to reflux temperature for from 15 minutes to 24 hours, preferably from 1 hour to 15 hours.

In step 3, the 4,5-dihydroisoxazole (41) can be prepared via C-acylation of the oxime (40), followed by spontaneous cyclization. This reaction may be carried out by reacting the oxime (40) with an acyl halide, acid anhydride, N-acylimidazole, and carboxamide, in the presence of base such as lithium amide, sodium amide, potassium amide, lithium diisopropylamide, lithium bis(trimethylsilyl)amide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, and potassium bis(trimethylsilyl)amide, preferably lithium diisopropylamide, in an inert solvent such as tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, benzene, and methylene chloride, preferably diethyl ether and tetrahydrofuran, at a temperature of from –78°C to 100°C, preferably –78°C to room temperature for from 10 minutes to 30 hours, preferably from 30 minutes to 15 hours.

In step 4, the isoxazole (42) can be obtained by dehydration of the dihydroisoxazole (41) using acid. This may be achieved by heating the dihydroisoxazole (41) with acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, methanesulfonic aicd, p-toluenesulfonic acid, and polyphosphoric acid, in an inert sovlent such as methanol, ethanol, 2-propanol, tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,4-dioxane, benznen, toluene, xylene, diglyme, dimethylforamide, dimethylsulfoxide or the like, at a temperature of from 40°C to reflux temperature, preferably 50°C to 100°C, for from 10 minutes to 30 hours, preferably 30 miutes to 15 hours.

In step 5, the sulfone (43a) can be prepared by oxidation of the sulfide (42a). This reaction may be carried out with an oxidant such as mCPBA, peracetic acid, hydrogen peroxide, and oxone®, in an inert solvent such as chloroform, tetrachlorocarbon, dichloromethane, acetic acid, preferably dichloromethane, at a temperature of from –20°C to reflux temperature, preferably 0°C to 50°C, for from 15 minutes to 30 hours, preferably 30 minutes to 15 hours.

In step 6, the sulfonamide (43b) can be prepared by after reacting the isoxazole (42b) with chlorosulfonic acid at a temperature of from –78°C to 100°C, preferably –78°C to 70°C, for from 15 minutes to 30 hours, preferably 30 minutes to 15 hours, pouring the reaction mixture into a mixture of ice and concentrated ammonia.

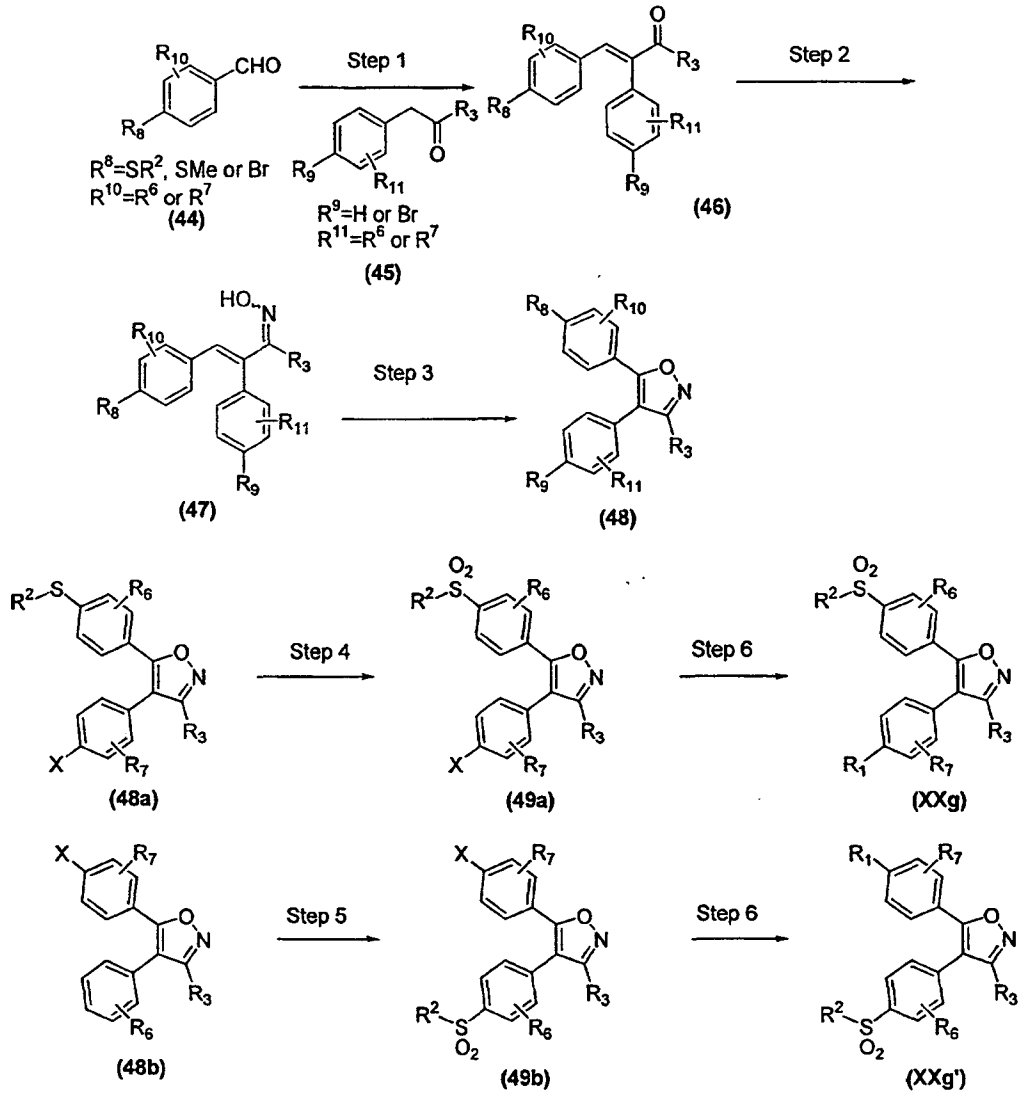
In step 7, the isoxazole (XXf) can be obtained via the cross coupling reaction of the isoxazole (43), as described hereinafter.

The regioisomeric isoxazole can be prepared from the corresponding 4-methylthiobenzoyl halide and 4-bromobenzyl halide.

4,5-Diphenylisoxazoles;

Synthesis of 4,5-diphenylisoxazole is shown in scheme 17.

SCHEME 17



In step 1, the α,β-unsaturated ketone (46) can be prepared by aldol reaction of the benzaldehyde (44) with the ketone (45), followed by β-elimination, in the presence of base, such as potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydride, potassium hydride, lithium amide, sodium amide, potassium amide, litium diisoprppylamide, lithium bis(trimethylsilyl)amide, potassium bis(trimethylsilyl)amide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, piperidine, and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), preferably piperidine, in an inert solvent such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, benzene, toluene, xylene, and dimethyl sulfoxide, preferably benzene and toulene. This reaction may be carried out at a temperature of from -78°C to reflux temperature, preferably room

temperature to reflux temperature, for from 15 minutes to 50 hours, preferably 1 hour to 30 hours.

In step 2, the oxime (47) can be obtained from the ketone (46) according to the procedure described in step 2 in 3,4-diphenylisoxazole section.

In step 3, the isoxazole (48) can be prepared by treating the oxime (47) with a mixture of iodine and potassium iodide in the presence of base such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, DBU, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate, and their aqueous solution, in an appropriate solvent such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, benzene, toluene, xylene, dimethyl sulfoxide, and N,N-dimethylforamide, preferably tetrahydrofuran. This reaction may be carried out at a temperature of from 0°C to reflux, preferably room temperature to reflux temperature, for from 15 minutes to 30 hours, preferably 30 minutes to 15 hours.

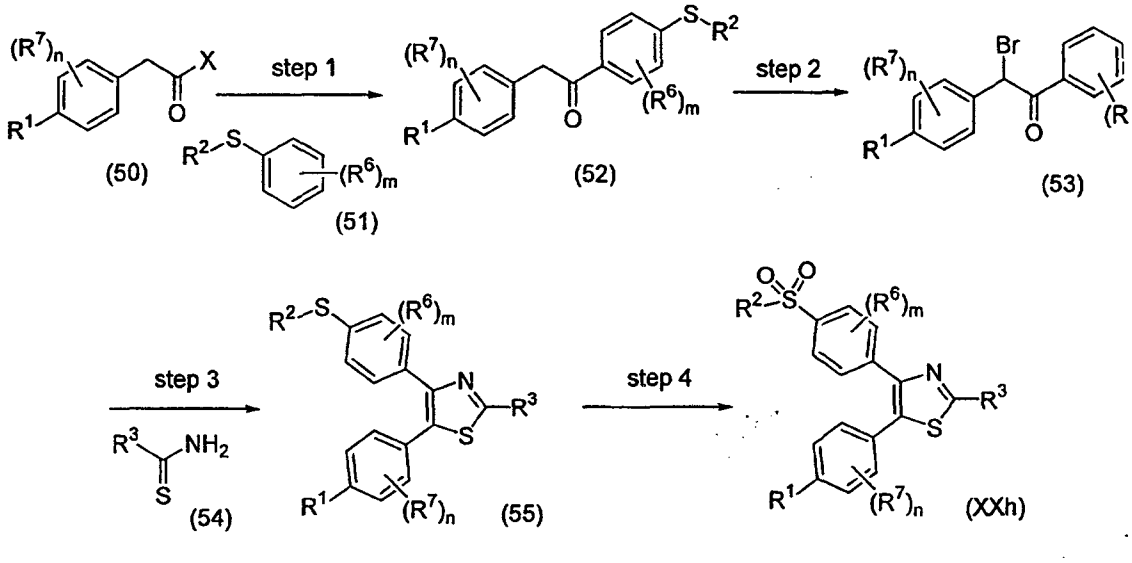
In step 4, the sulfone (49a) can be obtained from the sulfide (48a), according to the procedure described in step 5 in 3,4-diphenylisoxazole section.

In step 5, the sulfonamide (49b) can be obtained from the isoxazole (48b), according to the procedure described in step 6 in 3,4-diphenylisoxazole section.

In step 6, the isoxazoles (XXg) and (XXg') can be respectively obtained from the isoxazoles (49a) abd (49b) through the cross coupling reaction described hereinafter.

Thiazole:

SCHEME 18



Thiazole can be prepared according to the following procedures of Scheme X. In step 18, the ketone (52) can be prepared by the Friedel Crafts acylation. Acid halide (50)

(prferebly X=Cl or Br) is treated with and reacted with R^2-thiobenzene (51) and lewis acid such as aluminum chloride, titanium(IV) chloride, and tin(IV) chloride in an inert solvent such as methylene chloride, chloroform, nitrobenzene, dichlorobenzene, chlorobenzene and carbon disulfide, at a temperature of from 0°C to reflux temperature, preferably from room temperature to 50°C for from 10 minutes to 30 hours, preferebly from 1 hour to 20 hours. In step 2, the α-bromoketone (53) can be prepared by the reaction of ketone (52) with bromine in an inert solvent such as acetic acid, methylene chloride, chloroform, carbontetrachloride, dioxane, diethyl ether. This reaction can be carried out at a temperature of from room temperature to 150 °C, preferably from 0°C to 100°C for from 10 minutes to 30 hourrs, preferably from 1 hour to 5 hours. In step 3, the thiazole ring can be prepared by the reaction of α-bromoketone (53) with the thioamide (54) in an inert solvent such as ethanol, methanol, dioxane, toluene, at a temperature of from 0°C to reflux temperature, preferably from 50°C to reflux temperature, for from 10 minutes to 30 hours, preferebly 1 hour to 20 hours. In step 4, Sulfonylbenzene (XXh) can be prepared by the oxidation of sulfide compound (55). This reaction may be carried out with an oxidizing agent such as mCPBA, peracetic acid, hydrogen peroxide and oxone®, preferably mCPBA, in an inert solvent such as tetrachlorocarbon, dichloromethane, chloroform, and acetic acid at a temperature of from –20°C to reflux temperature, preferably 0°C to 50°C, for from 10 minutes to 30 hours, preferebly from 1 hour to 20 hours.

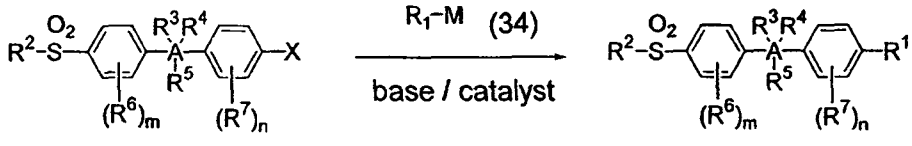
The compounds of formula (XX) wherein A is other than the above-mentioned heterocyclic or carbocyclic, can be prepared according to the known methods.

2) Synthesis of Compound (XX) by Cross Coupling Reaction.

The compounds of formula (XX) can be synthesized by using the method of Kharash, Negishi, Stille, or Suzuki et. al., which are well known in the art. In general, biaryl compounds are synthesized by a number of catalytic cross-coupling reactions from arylhalides or triflates and arylmetal reagents, [for example, Grignard reagent (the so-called Kharasch reaction), arylzinc reagent (the so-called Negishi reaction), aryltin reagent (the so-called stille reaction), arylboron reagent (the so-called Suzuki reaction), arylsilyl reagent, etc. (review article showed be cited here ; S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, 1998, *54* , 263-303]. These methods can be applicable to the preparation of compound (XX). The compound (XX) can be prepared from corresponding aryl halides or triflates (XXI) and aryl metal reagent (34), as shown in scheme 19.

SCHEME XI

6044259 20050804



(XXI) (XX)

(wherein X is halide or triflate, and M is boronic acid, boronic ester, zinc halide, magnesium halide, or trialkyl tin groups)

The reaction of aryl or heteroarylboronic acid (34) with an arylhalide or triflate (XXI) may be carried out in a solvent such as benzene, toluene, dimethoxyethane, dimethylformamide, preferably dimethoxyethane, typically in the presence of a base such as pottasium hydroxide, thallium hydroxide, triethylamine, sodium bicarbonate, or a combination of water and alone solvent preferably water and dimethoxyethane. The catalyst may be selected from those typically employed for the so-called Suzuki reaction (for example, tetrakis(triphenylphosphine)palladium and dichloro bis(triphenylphosphine)palladium). The reaction is carried out at a temperature in the range from 20 to 160 °C, usually 60 to 130 °C for 10 minutes to 5 days, usually 30 minutes to 15 hours.

The reaction of aryl or heteroarylzinchalide (34) with an arylhalide or triflate (II) may be carried out in a solvent such as tetrahydrofuran, diethylether and dimethoxyethane, preferably tetrahydrofuran. The catalyst may be selected from those typically employed for the so-called Negishi reaction (for example, tetrakis(triphenylphosphine)palladium, tetrakis(triphenylphosphine)nickel, dichlorobis(triphenylphosphine)palladium, dichlorobis(triphenylphosphine)palladium, / n-BuLi, dichlorobis(1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene)palladium and dichlorobis(1,4-bis(diphenylphosphino)butane)palladium,). The reaction is carried out at a temperature in the range from 20 to 160 °C, usually 20 to 130 °C for 10 minutes to 5 days, usually 30 minutes to 15 hours.

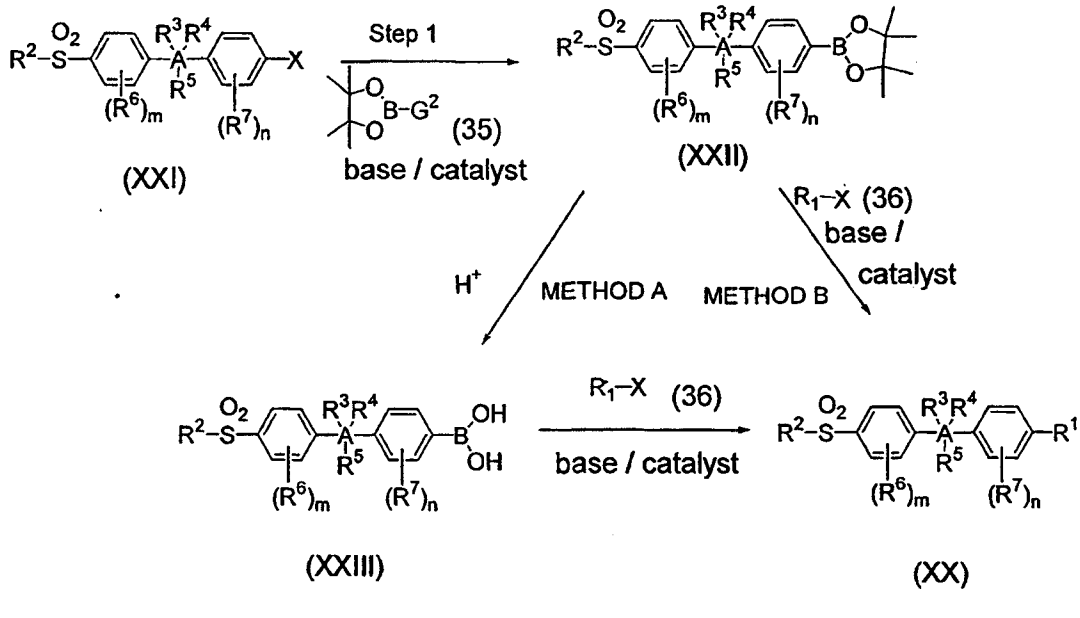
The reaction of aryl or heteroaryltin reagent (34) with an arylhalide or triflate (II) may be carried out in a solvent such as dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, benzene, toluene and dimethoxyethane, preferably tetrahydrofuran and 1,4-dioxane, if necessary, a salt such as lithium chloride, ammonium hydroxide, copper(I) bromide, is used. The catalyst may be selected from those typically employed for the so-called Stille reaction (for example, tetrakis(triphenylphosphine)palladium and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium). The reaction is carried out at a temperature in the range from 20 to 160 °C, usually 20 to 130 °C for 10 minutes to 5 days, usually 30 minutes to 15 hours.

The reaction of aryl or hetero aryl Grignard reagent (34) with an arylhalide or triflate (XXI) may be carried out in a solvent such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, benzene, toluene

and dimethoxyethane, preferably tetrahydrofuran, 1,4-dioxane. The catalyst may be selected from those typically employed for the so-called Kharasch reaction (for example, dichlorobis(triphenylphosphine)nickel, dichlorobis(1,4-bis(diphenylphosphino)butane)nickel and dichlorobis(1,2-bis(diphenylphosphino)ethane)nickel,). The reaction is carried out at a temperature in the range from 20 to 160 °C, usually 20 to 130 °C for 10 minutes to 5 days, usually 30 minutes to 15 hours.

As apparent to one skilled in the art, the compound (I) can be obtained from a reaction of the compound (XXII) or (XXIII), and the compound (36) as shown in scheme 20,

SCHEME XII



In step 1, the reaction of aryl halide (XXI) and boron reagent (35) (G^2 is H or $B(C_{1-4}$ alkyl$)_2$) in an appropriate solvent such as dimethoxyethane and tetrahydrofuran in the presence of a catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium, dichlorobis(triphenylphosphine)palladium and a base such as potassium acetate, triethylamine, at heating condition (ex., 80 °C to 100 °C) for 2 hours to 20 hours, gives boronic acid ester product (III).

The boronic acid ester (XXII) can be hydrolyzed by an acid catalyst such as 4-toluenesulfonic acid, trifluoroacetic acid, or mineral acids (such as hydrochloric acid) in a solvent such as tetrahydrofuranetoluene, diethylether, benzene, or a combination of water and alone solvent to form the boronic acid (XXIII).

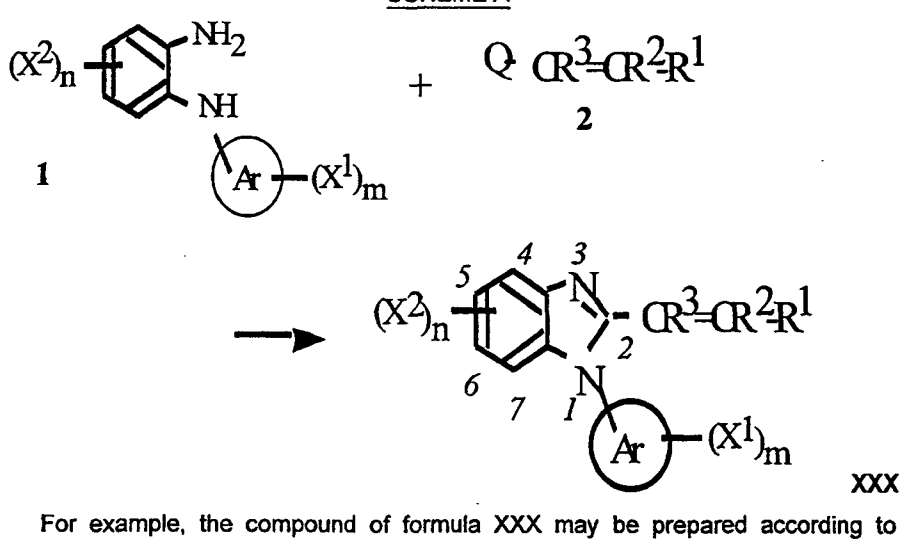
The biaryl compound (XX) can be prepared from boronic acid ester (XXII) or boronic acid (XXIII) and arylhalides or triflates (36) in the presence of a catalyst such as

tetrakis(triphenylphosphine)palladium, dichlorobis(triphenylphosphine)palladium and a base such as pottasium phosphate, triethylamine, sodium bicarbonate and sodium carbonate, at heating condition (ex., 60 °C to 150 °C) for 2 hours to 20 hours. Suitable solvents for this coupling reaction are for example benzene, toluene, dimethoxyethane, dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, or a combination of water and alone solvent, preferably water and dimethoxyethane. The starting material (XXI), wherein X is halide or triflate can be prepared according to the methods as described in general synthesis 1), as apparent to one skilled in the art.

The starting materials in the aforementioned general syntheses may be obtained by conventional methods known to those skilled in the art. The preparation of such starting materials is described within the accompanying non-limiting examples which are provided for the purpose of illustration only. Alternatively, requisite starting materials may be obtained by analogous procedures, or modifications thereof, to those described hereinafter.

A compound of formula (XXX) may be prepared by any synthetic procedure applicable to structure-related compounds known to those skilled in the art. The following representative examples as described in Schemes A-F are illustrative of the invention in which, unless otherwise stated, Ar, R^1, R^2, R^3 ,X^1,X^2, m and n are as defined herein before. For the synthesis of compounds of related-structure to compounds of the present invention, see "Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds" in *Heterocyclic Compounds*, Vol. 40, Preson, P. N. Ed., John Wiley & Sons, NY, 1981.

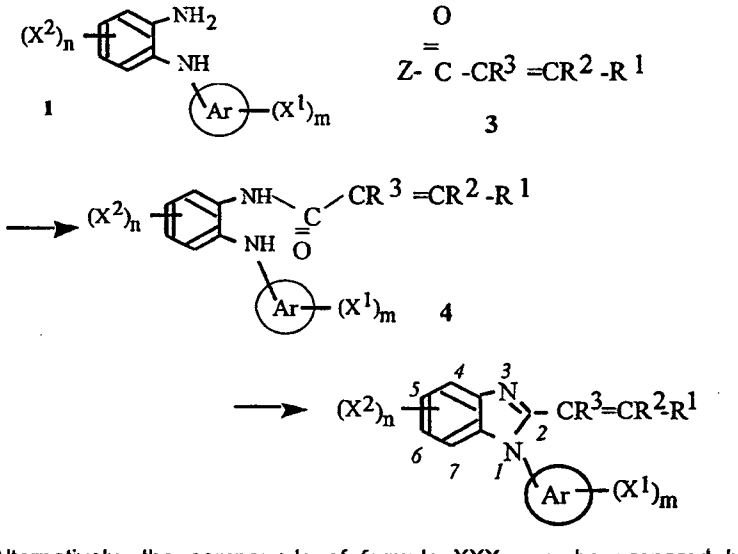
SCHEME A



For example, the compound of formula XXX may be prepared according to the reaction outlined in Scheme A. In the instant example, a phenylenediamine compound of formula 1 is reacted with a compound of formula 2 wherein the group Q is defined such that

the compound of formula 2 is, but not limited to, a carboxylic acid, a carboxylic acid ester, a carboxamide, a carboxylic acid anhydride, a carboxylic acid chloride, an orthoester, an imino ether or a carboxaldehyde. The reaction may be conducted in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, pyridine, 1,2-dichloroethane, *o*-dichlorobenzene, nitrobenzene, dichloromethane and the like. Preferably, the reaction is conducted in the presence of a promoter such as hydrochloric acid, polyphosphoric acid, phosphorous pentoxide, phosphorous oxychloride, polyphosphoric acid ethyl ether, polyphosphoric acid trimethylsilyl ether, *p*-toluenesulfonic acid, zinc (II) chloride and the like. When a compound of formula 2 is carboxaldehyde, the reaction may be conducted in the presence of an oxidant such as cupric acetate, chloranil, and the like. Reaction temperatures are preferably in the range of -40 ∞C to 250 ∞C, more preferably 10 ∞C to 200 ∞C , usually in the range of room temperature (e.g., 25 ∞C) to 200 ∞C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from 1 minute to several days, preferably from 20 minutes to 1 day. Alternatively, the reaction may be conducted in a sealed tube or an autoclave at medium to high pressure to accelerate it, preferably in the range of 2 to 150 kg/cm^2.

SCHEME B

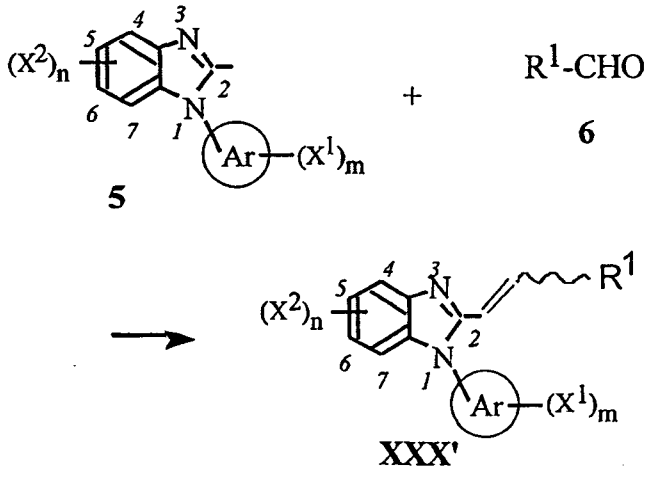


Alternatively, the compounds of formula XXX may be prepared by a two step procedure from phenylenediamine compounds of formula 1 via the (*N*-acylamino)phenylamine compounds of formula 4 as shown in Scheme B. In the first step, a phenylenediamine compound of formula 1 is reacted with a compound of formula 3, wherein Z is selected from halo, -OH, -OR (R is C_1-C_4 alkyl), -NH_2 or -OC(O)CR^2=CR^3-R^1, by conventional methods known to those skilled in the art to form amides of formula 4. For

example, when a compound of formula 3 is carboxylic acid (i.e., Z is OH), the reaction is preferably conducted in the presence of a coupling reagent such as 1-(dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (WSC), *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), carbonyldiimidazole, cyanophosphonic acid diethyl ester or the like. Preferred reaction-inert solvents include, but are not limited to, acetone, acetonitrile, dichloromethane, *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, dioxane, tetrahydrofuran and pyridine. Reaction temperatures are preferably in the range of -40 ∞C to 250 ∞C, more preferably 10 ∞C to 200 ∞C , usually in the range of room temperature (e.g., 25 ∞C) to 200 ∞C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed.

In the next step, the compounds of formula XXX are provided by cyclization of the compounds of formula 4. The reaction may be conducted in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, pyridine, 1,2-dichloroethane, *o*-dichlorobenzene, nitrobenzene, dichloromethane and ethanol. Preferably, the reaction is conducted in the presence of a promoter such as of hydrochloric acid, polyphosphoric acid, phosphorous pentoxide, phosphorous oxychloride, polyphosphoric acid ethyl ether, polyphosphoric acid trimethylsilyl ether, thionyl chloride and *p*-toluenesulfonic acid. Alternatively, the cyclization reaction may be performed under Mitsunobu-type reaction conditions, for example, in the presence of triphenylphosphine and diethyl azodicarboxylate (DEAD). Reaction temperatures are preferably in the range of -40 ∞C to 250 ∞C, more preferably 10 ∞C to 200 ∞C , usually in the range of room temperature (e.g., 25 ∞C) to 200 ∞C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from 1 minute to several days, preferably from 20 minutes to 1 day.

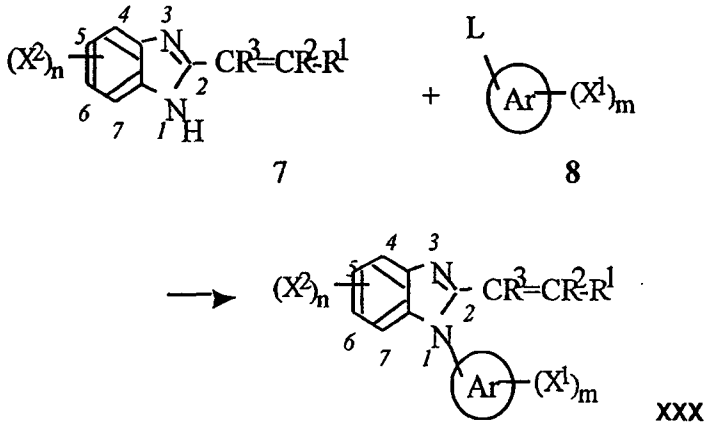
SCHEME C



5 6 XXX'

In another embodiment, the compounds of formula XXX' may be prepared as shown in Scheme C. Thus, 2-methylbenzimidazole compounds of formula 5 are reacted with aldehydes of formula 6 in the presence or absence of base (Sanfilippo, P. J.; Urbanski, M.; Press, J. B.; Hajos, Z. G.; Shriver, D. A.; Scott, C. K. *J. Med. Chem.*, 1988, *31*, 1778). When the said reaction is conducted in the absence of base, the reaction is preferably performed in a sealed tube or an autoclave at medium to high pressure, preferably in the range of 2 to 150 kg/cm^2. The reaction may be conducted in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, nitrobenzene, acetic acid, acetic anhydride. Reaction temperatures are generally in the range of –100°C to 250°C, preferably in the range of room temperature (e.g., 25°C) to 200°C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from 1 minute to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times if necessary can be employed. When the said reaction is conducted in the presence of base, reaction temperatures are generally in the range of –100°C to 250°C, preferably in the range of –80°C to room temperature(e.g., 25°C), but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, THF, benzene, toluene, xylene. Reaction times are, in general, from several minutes to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed. A preferred base is selected from, for example, but not limited to, an alkali or alkaline earth metal hydroxide, alkoxide, carbonate, or hydride, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride, or an amine such as triethylamine, diisopropylamine, diisopropylethylamine, piperidine or dimethylaminopyridine, or an alkyl lithium such as *n*-butyl lithium, *sec*-butyl lithium, *tert*-butyl lithium, methyl lithium or lithium diisopropylamide.

SCHEME D

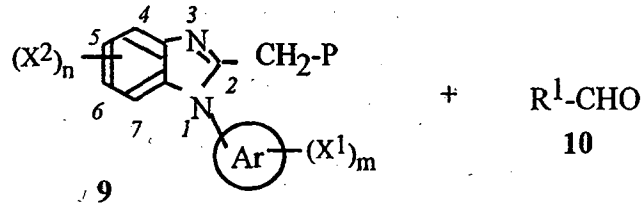


7 8

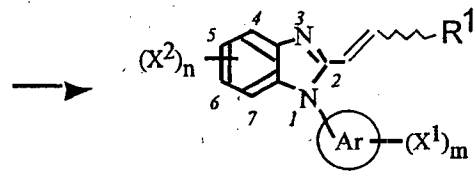
XXX

The compounds of formula XXX may also be prepared by reacting a compound of formula 7 with a compound of formula 8 according to the procedure outlined in Scheme D. In Scheme D, the compound of formula 7 may be synthesized by any of the methods described in Schemes A to C herein before. The group L of the compounds of formula 8 is a selected from a suitable displaceable group, for example, a halo or sulfonyloxy group such as fluoro, chloro, bromo, iodo, trifluoromethanesulfonyloxy, methanesulfonyloxy or *p*-toluenesulfonyloxy group, all readily accessible by conventional methods known to those skilled in the art. Preferably, the instant reaction is conducted in the presence of a suitable base, for example, an alkali or alkaline earth metal hydroxide, alkoxide, carbonate, or hydride, such as, but not limited to, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium *tert*-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride, or in the presence of an organic base an amine such as, but not limited to, triethylamine, diisopropylethylamine diisopropylamine, or dimethylaminopyridine. Preferred reaction-inert solvents include, but are not limited to, acetone, acetonitrile, dichloromethane, *N*,*N*-dimethylformamide, *N*,*N*-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide (DMSO), dioxane, tetrahydrofuran and pyridine. Reaction temperatures are preferably in the range of -40 ∞C to 200 ∞C , usually in the range of room temperature (e.g., 25 ∞C)to reflux temperature of solvent, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from 1 minute to several days, preferably from 30 minutes to 5 days. Conveniently, the reaction may be conducted in the presence of a suitable catalyst, for example, tetrakis(triphenylphosphine)-palladium(0), dichloro bis(triphenylphosphine)palladium (II), copper (0), cuprous oxide, cuprous iodide, cuprous bromide or cuprous chloride.

SCHEME E

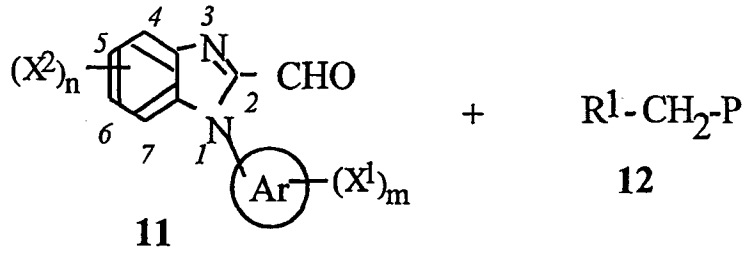


9 + R1-CHO 10

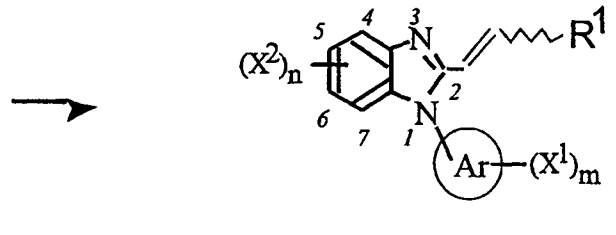


XXX

SCHEME F



11 + R1-CH2-P 12

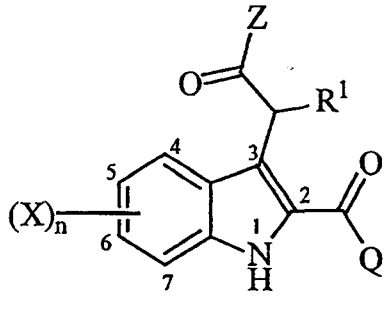


XXX

Alternatively, the compounds of formula I may be prepared by the reaction of a suitable aldehyde with a suitable phosphonium (Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* 1989, *89*, 863) or a dialkyl phosphonate salt (Seguineau, ; Villieras, *Tetrahedron Lett.* 1988, *29*, 477) as shown in Schemes E and F, wherein P is a suitable phoshonium or dialkyl phosphonate salt. For appropriate references see DE1939809A.

The starting material of formulae 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 and 12 may be obtained by conventional procedures known to those skilled in the art. The preparation of such starting materials is described within the accompanying non-limiting examples which are provided for the purpose of illustration only. Alternatively, requisite starting materials may be obtained by analogous procedures, or modifications thereof described hereinafter.

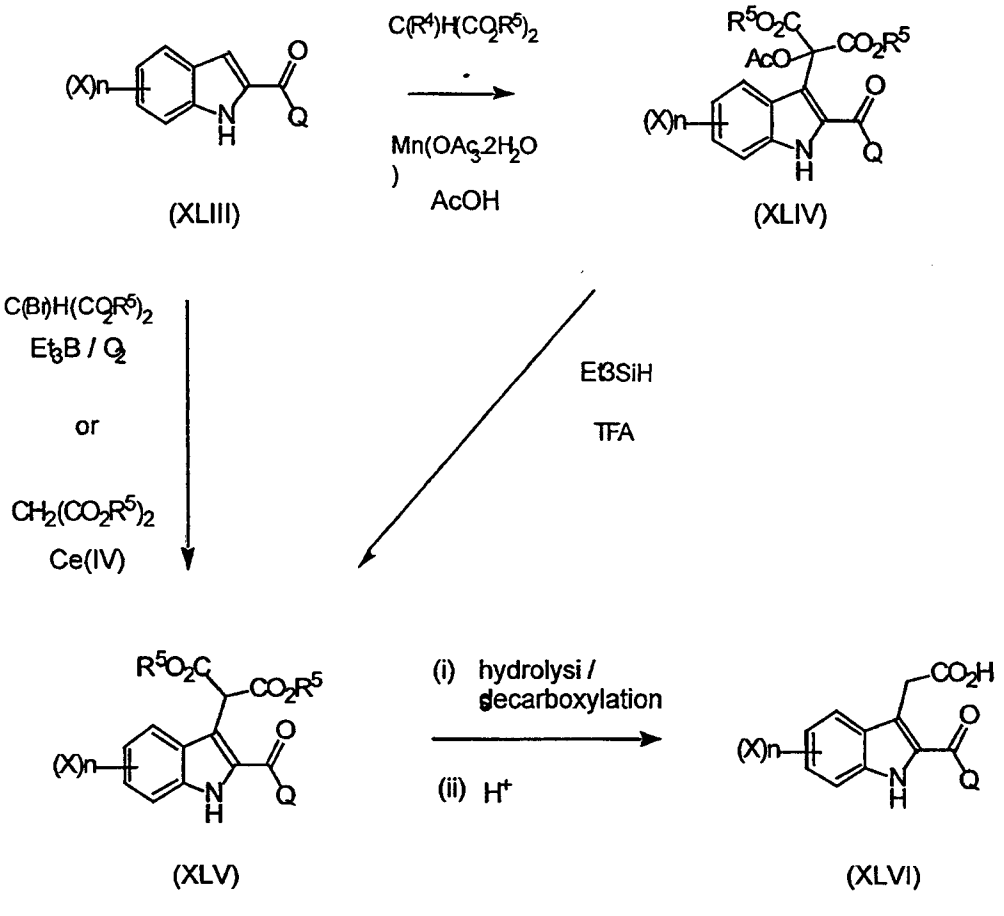
A compound of general formula (XL) may be prepared by any synthetic procedure applicable to structure-related compounds known to those skilled in the art. The following representative examples as described hereinafter are illustrative and are not meant to limit the scope of the invention in anyway. Unless otherwise stated, Q, X, Z, R1, and n are as defined above.



(XL)

SCHEME 21

In one embodiment, for example, a compound of the formula (XLVI) may be prepared according to the reaction sequences depicted in Scheme 21. (Compound (XLVI) corresponds to a compound (XL) wherein R1 is H, and Z is OH.)



[R^4 = H or halo] [R^5 = C_{1-6}alkyl]

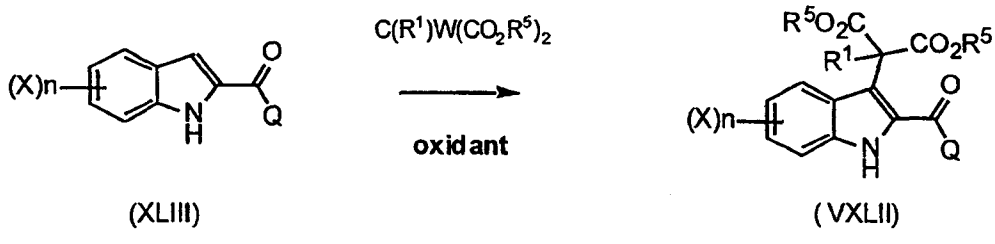
SCHEME 21

In brief, a compound of formula (XLIII) is subjected to oxidative homolytic malonylation (for leading references see J. M. Muchowski et al; Can. J. Chem., 70, 1838, 1992 and E. Baciocchi et al; J. Org. Chem., 58, 7610, 1993). In one example, a compound of the formula (XLIII) is reacted with a suitable malonyl radical generated from a compound of formula $C(R^4)H(CO_2R^5)_2$, wherein R^4 is hydrogen or halogen, preferably chloro, and R^5 is C1-6 alkyl, and a manganese(III) agent, preferably manganese (III) triacetate. The manganese(III) agent is usually used in stoichiometric amounts but, alternatively, may be made catalytic by use of a suitable reoxidizing agent such as sodium persulfate, usually in the presence of a co-catalyst such as, a silver(I) salt such as silver nitrate. A preferred reaction solvent is acetic acid; however, acetic acid-acetic anhydride or other protic solvents such as

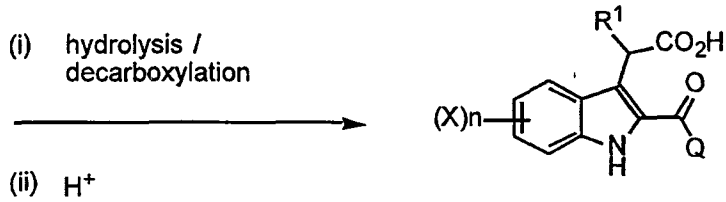
propionic acid can be used. The reaction is preferably conducted in the presence of sodium acetate or potassium acetate, but, may be conducted in solvent alone. Reaction temperatures are generally in the range of room temperature (e.g., 25°C) to reflux temperature of solvent, preferably 60 to 100°C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from one hour to a day, preferably from 4 to 16 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed. In the immediate instance, the acetoxy compounds of formula (XLIV) is usually obtained as the major product. Compounds of formula (XLIV) can readily be transformed to compounds of formula (XLV) by reduction with a suitable reducing agent, for example, a trialkylsilane, sodium (dimethylamino)naphtalenide, lithium in liquid ammonia, sodium naphtalenide, preferably triethylsilane in a suitable protic solvent, notably, trifluoroacetic acid. Alternatively, the reaction can be conducted in a reaction inert co-solvent such as dichloromethane or 1,2-dichloroethane. Reaction temperatures are generally in the range of room temperature to reflux temperature of solvent, preferably 15 to 100 °C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction times are, in general, from several minutes to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed. Alternatively, a compound of formula (XLV) may be obtained directly from a compound of formula (XLIII) from a malonyl radical generated from (i) a suitable monohalomalonate, preferably, bromomalonate, mediated by aerial oxidation of a trialkylborane such as triethylborane (see B. Giese; In Radicals in organic synthesis: formation of carbon-carbon bonds. Pergamon Press, Oxford. pp. 86-89, 1986, and P. G. Allies and P. B. Brindley; J. Chem. Soc. (B), 1126, 1960) or, (ii) a malonic ester in the presence of a cerium(IV) salt such as cerium (IV) ammonium nitrate (for example, see E. Baciocchi et al; Tetrahedron Lett, 2763, 1986). A compound of formula (XLV) may be readily transformed to a compound of formula (XLVI) by subjection to standard saponification / decarboxylation conditions.

SCHEME 22

Alternatively, as depicted in Scheme 22, a compound of the formula (XLVIII) (a compound (XL) wherein Z is OH), wherein R1 is C1-4 alkyl, may be prepared in an analogous manner to that of a compound of formula (XLVI) employing appropriate reaction conditions as described by illustration herein above from a suitable monoalkylmalonate, wherein R1 is C1-4 alkyl, W is hydrogen or a halogen, preferably bromide, and R5 is C1-6 alkyl, from a compound of formula (XLIII).



(XLIII) (VXLII)



(XLVIII)

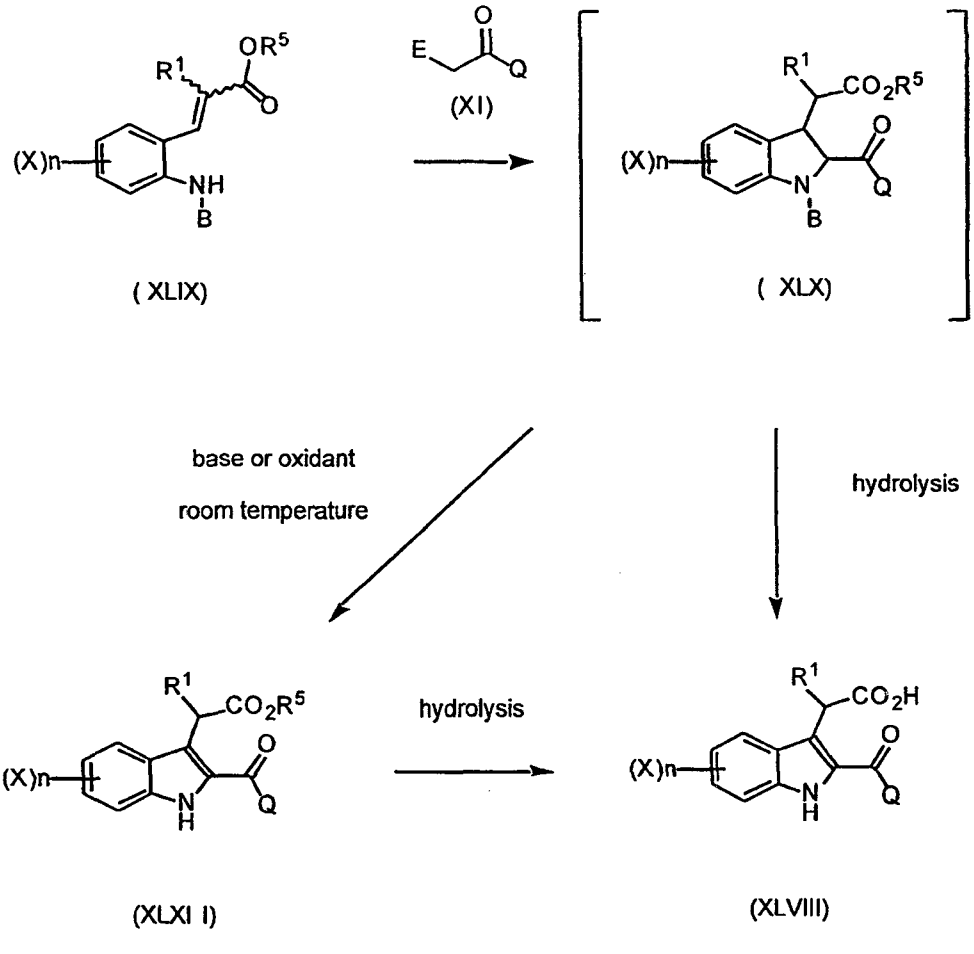
[R^1 is not hydrogen] [W = H or halo] [R^5 = C_{1-6}alkyl]

SCHEME 22

In Scheme 22, for example, the oxidant is manganese (III) agent such as manganese (III) triacetate, or Cerium (IV) agent such as ammonium Cerium (IV) nitrate and Cerium (IV) sulfate.

SCHEME 23:

In another embodiment, a compound of formula (XLVIII) is readily accessible from the appropriate 2-aminocinnamic acid ester (XLIX) wherein B is a suitable protecting group, for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl, phenylsulfonyl, p-toluenesulfonyl, methanesulfonyl, trifluoromethanesulfonyl, methanesulfonyl or trifluoromethanesulfonyl (preferably phenylsulfonyl, p-toluenesulfonyl, methanesulfonyl or trifluoromethanesulfonyl).



[R^5 = C_{1-6}alkyl] [B = a suitable protecting group] [E = halogen]

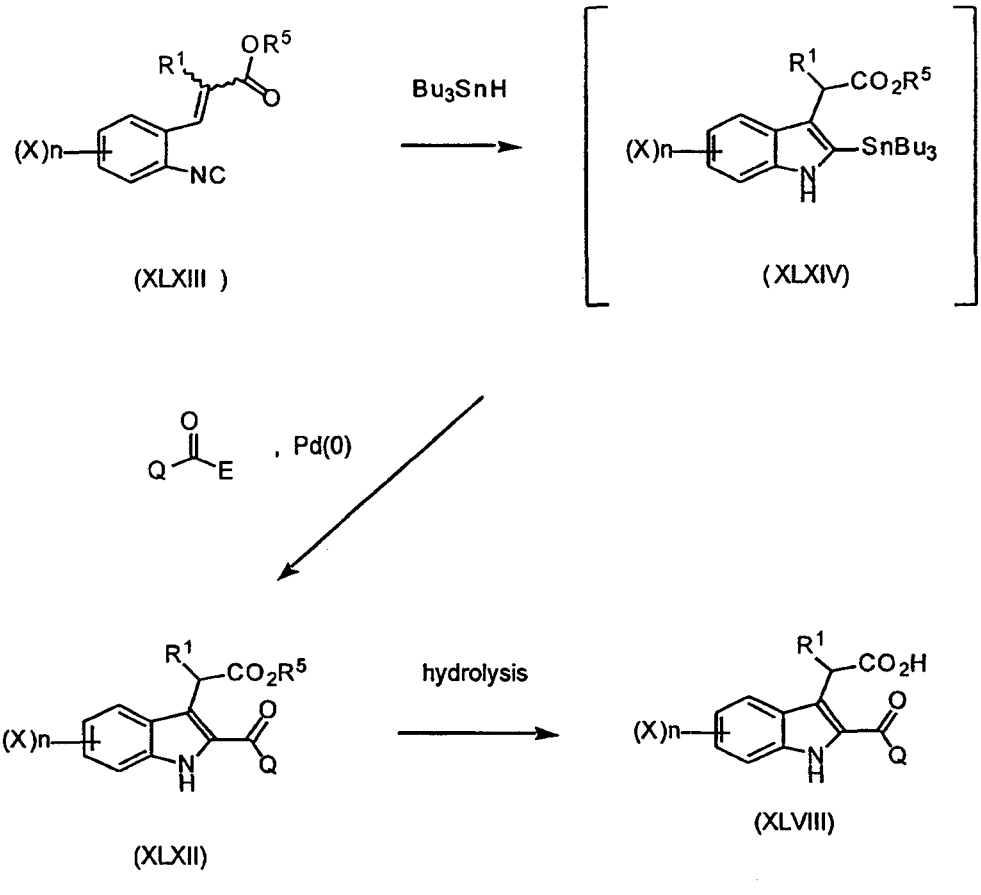
SCHEME 23

In Scheme 23, the requisite 2-aminocinnamic acid ester (XLIX) is reacted with a compound of formula (XLXI), wherein Q is as defined above and E is halogen, preferably, iodo, bromo or chloro, in the presence of a suitable base. A suitable base is, for example, an alkali or alkaline earth metal alkoxide, carbonate, fluoride or hydride, such as sodium tert-butoxide, potassium tert-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, sodium hydride, potassium fluoride or potassium hydride. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, acetone, methyl ethyl ketone, acetonitrile, N,N-dimethylformamide (DMF), N,N-dimethylacetamide (DMA), dimethylsulfoxide (DMSO), dioxane or tetrahydrofuran (THF). Reaction temperatures are preferably in the range of -40°C to reflux temperature of solvent (for example 200°C), usually in the range of 0°C to 100°C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from

2 minutes to a day, preferably from 30 minutes to 8 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed. When the reaction is, for example, conducted at room temperature (e.g., 25°C) the intermediate indoline (XLX) can be isolated. Reaction at higher temperatures (e.g., 40 to 100°C) can result in formation of indole (XLXII). Usually the intermediate indoline (XLX) is not isolated but either (i) hydrolyzed with commitant formation of the indole ring directly to a compound of formula (XLVIII) under standard conditions known to those skilled in the art, or (ii) transformed to a compound of formula (XLXII) by using a suitable base, for example, an alkali or alkaline earth metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate or cesium carbonate, or an organic base such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), pyridine, pyrrolidine, triethylamine, diisopropylamine, diisopropylethylamine, diethylisopropylamine, Hunig's base, potassium tert-butoxide, sodium tert-butoxide, or the like, or a suitable oxidant such as cerium (IV) ammonium nitrate (CAN), manganese(IV) oxide, manganese(III) triacetate, copper (II) acetate / air, chloranil, 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), N-methylmorpholine-N-oxide, or the like (for example, see H. Dumoulin et al; J. Heterocycl. Chem., 32, 1703, 1995; H. Rapoport et al; Tetrahedron Lett., 5053, 1991; P. Martin et al; Helv. Chim. Acta, 77, 111, 1994; Y. Kikugawa et al, J. Chem. Soc. Perkins Trans 1, 7, 1401, 1984; A. Goti et al; Tetrahedron Lett., 6567, 1996; L. S. Liebeskind et al; J. Org. Chem, 61, 2594, 1996). Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, acetone, methyl ethyl ketone, acetonitrile, dioxane or tetrahydrofuran (THF). Reaction temperatures are preferably in the range of 0°C to reflux temperature of solvent, usually in the range of 15 to 60°C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from several minutes to a day, preferably from 30 minutes to 8 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed. A compound of formula (XLXII) may be readily hydrolyzed to a compound of formula (XLVIII) under standard conditions.

SCHEME 24:

In another embodiment, a compound of formula (XLVIII), wherein Q, X, R1 and n are as defined above, may be prepared as illustrated in Scheme 24.



(XLXIII)

(XLXIV)

(XLXII)

(XLVIII)

[R5 = C1-6alkyl] [E = halo]

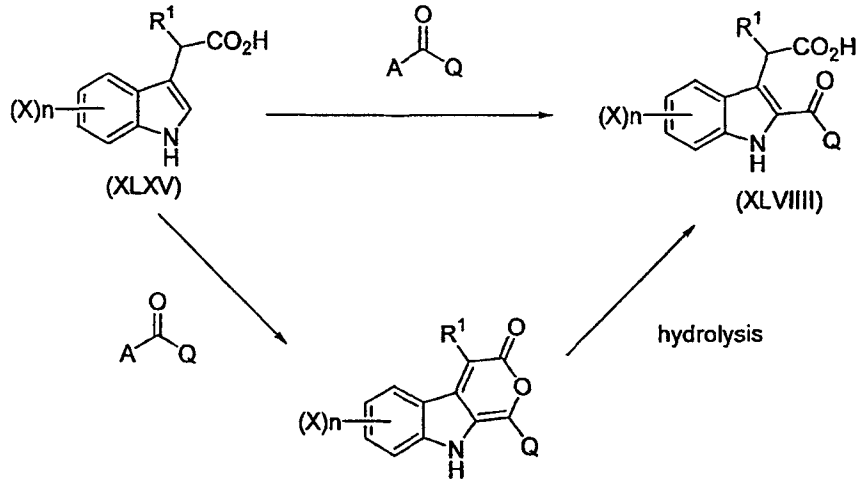
SCHEME 24

For example, treatment of a compound of formula (XLXIII), wherein R1, R5 , X and n are as defined above, with a trialkyltin hydride, e.g., tributyltin hydride usually in the presence of a radical initiator such as, 2,2'-azabisisobutyronitrile (AIBN), affords the intermediate 2-stannylindole (XIV) via an intramolecular radical cyclization as described in J. Am. Chem. Soc., 116, 3127, (1994); T. Fukuyama et al. The intermediate (XLXIV) generated in situ is subsequently treated with an acyl halide, wherein Q and E are as defined above, in the presence of a suitable palladium catalyst according to Stille's procedure (for example see. J. K. Stille et al; J. Am. Chem. Soc., 109, 813, 5478, (1987) and J. Am. Chem. Soc., 106, 4833, (1984)) to afford indole (XLXII) which may be hydrolyzed to a compound of formula (XLVIII) by conventional procedure.

Examples of the palladium catalyst are tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II), bis(dibenzylideneacetone)palladium(0), benzyl(chloro)bis(triphenylphosphine)palladium(II), bis(acetonitrile)dichloropalladium(II).

SCHEME 25:

In another embodiment, a compound of formula (XLVIII), wherein Q, X, R1 and n are as defined above, may be prepared as illustrated in Scheme 25.



SCHEME 25

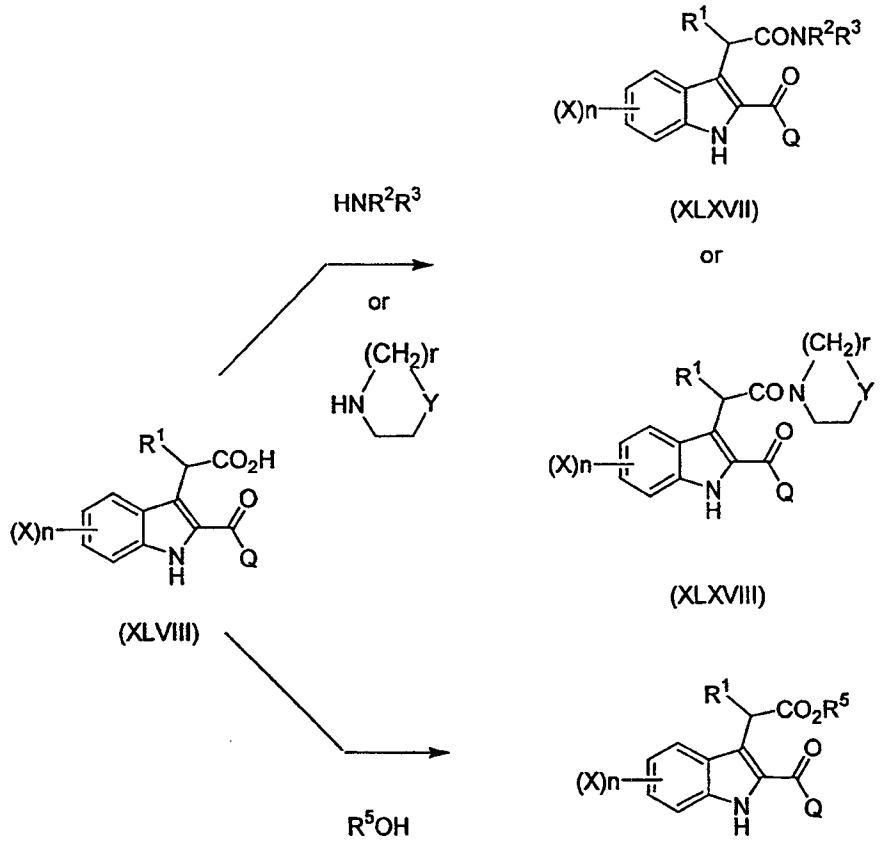
For example, treatment of a compound (XLXV), wherein R1, X and n are as defined above, is reacted with a compound of formula Q-C(O)-A affords a compound of formula (XLVIII), or a compound of formula (XLXVI) (for example see U.Pindur et al., Liebigs Ann. Chem., 601 (1991) and C.J.Moody et al., J.Chem.Soc.Perkin Trans.I, 3249 (1988)) which may be hydrolyzed to a compound of formula (XLVIII) by conventional procedure (for example see E.B.Fray et al., Tetrahedron, 49, 439 (1993) and U.Pindur et al., J.Heterocycl.Chem., 29, 145 (1992)). In a compound of formula A-C(O)-Q, A is defined such that the compound of A-C(O)-Q is, for example, an acyl halide, carboxylic acid, carboxylic acid anhydride, a mixed carboxylic sulfonic anhydride, or the like. The reaction may be conducted in the presence or absence of catalyst, preferably in the presence of catalyst such as, boron trifluoride-diethyl ether, tin(IV) chloride, aluminum chloride, ferric chloride, zinc chloride, iodine, iron, or the like. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, diethyl ether, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, carbon disulfide, nitrobenzene or nitromethane. Reaction temperatures are preferably in the range of -78 to 210°C, usually in the range of -10 oC to reflux temperature of solvent, but if necessary, lower or higher temperature can be employed.

WO 99/37644 PCT/US99/00808

Reaction time is in general from several minutes to a day, preferably from 30 minutes to 8 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed.

SCHEME 26:

Acetic acid compounds of formulae (XLVI) and (XLVIII) as described in the aforementioned schemes may be readily transformed to the corresponding amide, compounds of formulae (XLXVII) and (XLXVIII), or ester, compound of formula (XII), by any conventional method known to those skilled in the art.



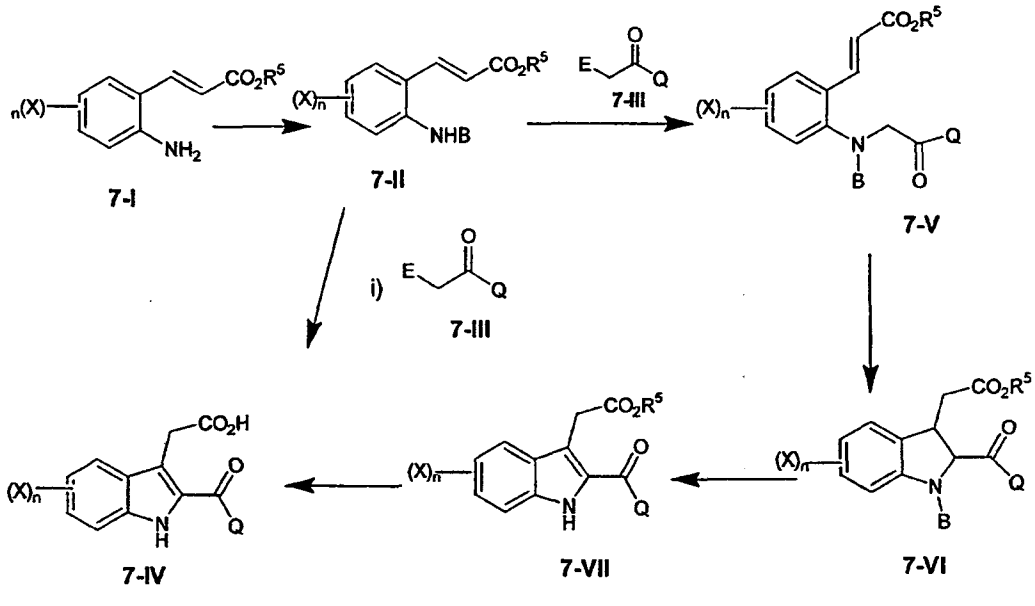
[R^5 = C_{1-6}alkyl]

SCHEME 26

As depicted in Scheme 26, compounds of formulae (XLXVII) and (XLXVIII) can be readily prepared by treating the requisite acetic acid compounds of formulae (XLVI) and (XLVIII) with an appropriate amine, wherein R2, R3, Y and r are as described herein before, in the presence of a suitable coupling reagent such as, but not limited to, 1-(dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (WSC), N,N'-dicyclohexylcarbodiimidazole (DCC),

carbonyldiimidazole, diethylphosphorocyanidate (DEPC), or the like. Preferred reaction inert solvents include, but are not limited to, acetone, acetonitrile, dichloromethane, 1,2-dichloroethane, N,N-dimethylformamide (DMF), N,N-dimethylacetamide (DMA), dimethylsulfoxide (DMSO), dioxane, tetrahydrofuran (THF) or pyridine. Reaction temperatures are preferably in the range of -40 to 150°C, usually in the range of 15 oC to reflux temperature of solvent, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from several minutes to a day, preferably from 30 minutes to 8 hours, however shorter or longer reaction times, if necessary, can be employed. The compounds of formulae (XLXV) and (XLVIII) can also be readily transformed to the corresponding ester by conventional methods.

SCHEME 27



(wherein B is a suitable protecting group, R5 is C1-6 alkyl, E is halo, Q, X and n is as defined above.)

In Scheme 7, the starting material of formula 7-I may be prepared according to methods familiar to those of ordinary skill in the art, including one or more synthetic procedures described in R. W. Carling, P. D. Leeson, K. Moore, J. D. Smith, C. R. Moyes, J. Med. Chem., 1993, pages 3397-3408.

The compound of formula 7-II is prepared from a compound of formula 7-I by treatment with a base and an electrophile in a suitable solvent. Suitable bases include such as triethylamine, diisopropylethylamine, or pyridine optionally substituted by 1 to 3 (C1-C4)alkyl groups, preferably pyridine. Suitable electrophiles include methanesulfonyl chloride or anhydride, or phenylsulfonyl chloride wherein the phenyl moiety of said phenylsulfonyl

optionally includes 1 or 2 substituents selected from halo, nitro, and (C1-C4)alkyl. Suitable solvents include dichloromethane, dichloroethane, methyl t-butyl ether, disopropyl ether or toluene, preferably dichloromethane. The temperature of the aforesaid reaction may range from about 0 °C to about 50 °C, preferably about room temperature (20-25 °C) for a period of about 1 to 30 hours, preferably about 18 hours.

The compound of formula 7-IV is prepared from a compound of formula 7-II by treatment with a first base and an alkylating agent of the formula 7-III in the presence of a solvent followed by reaction with a second base followed by reaction with an acid.. Suitable first bases include potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium bicarbonate, sodium carbonate or cesium carbonate, preferably potassium carbonate. Suitable solvents include N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, methyl ethyl ketone, acetone or tetrahydrofuran, preferably N,N-dimethylaetamide. The aforesaid reaction is performed at a temperature ranging from about 0 °C to about 100 °C, preferably room temperature (20-25 °C), for a period of time of about 10 minutes to 5 hours, typically 15 minutes. Suitable second bases include an aqueous solution of a base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium t-pentoxide (followed by water), sodium methoxide (followed by water) or potassium t-butoxide (followed by water), preferably sodium hydroxide. The reaction with the second base is performed at a temperature ranging from about 20 °C to about 120 °C, preferably 100 °C, for a period of time of about 1 hour to 24 hours, typically 8 hours. Suitable acids include aqueous hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid or ammonium chloride, preferably hydrochloric acid. The reaction with the acid is performed at a temperature ranging from about 0 °C to about 50 °C, preferably about 20 °C to about 25 °C, for a period of time of about 1/2 hour to about 6 hours, typically about 1 hour.

Alternatively, the conversion of the compound of formula 7-II to a compound of formula 7-IV can be accomplished stepwise. The compound of formula 7-V may be prepared from a compound of formula 7-II by treatment with a base and an alkylating agent of formula 7-III in the presence of a solvent. Suitable bases include potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium bicarbonate, sodium carbonate, or cesium carbonate, preferably potassium carbonate. Suitable solvents include N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, methyl ethyl ketone, acetone or tetrahydrofuran, preferably N,N-dimethylacetamide. The temperature for the aforesaid reaction may range from about 0 °C to about 50 °C, preferably room temperature (20-25 °C), for a period of time of about 10 minutes to 40 minutes, typically 30 minutes.

The compound of formula 7-VI is prepared from a compound of formula 7-V by reaction with a base in the presence of a solvent. Suitable bases include potassium carbonate, potassium bicarbonate, sodium bicarbonate, sodium carbonate or cesium carbonate, preferably potassium carbonate. Suitable solvents include N,N-

dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, methyl ethyl ketone, acetone or tetrahydrofuran, preferably N,N-dimethylacetamide. The temperature for the aforesaid reaction may range from about 0 °C to about 50 °C, preferably room temperature (20-25 °C), for a period of time of about 1 hour to 6 hours, preferably 4 hours.

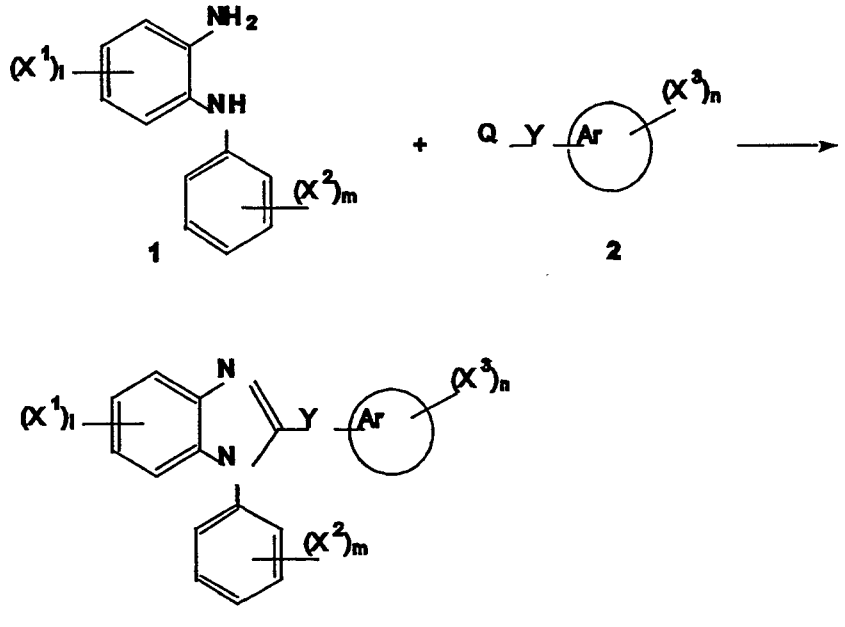
The compound of formula 7-VII is prepared from a compound of formula 7-VI by reaction with a base in a suitable solvent. Suitable bases include 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,1,3,3-tetramethylguanidine, sodium t-pentoxide, sodium methoxide or potassium t-butoxide, preferably 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene methoxide or potassium t-butoxide. Suitable solvents include N,N-dimethylacetamide, N,N-dimethylformamide, methyl ethyl ketone, acetone or tetrahydrofuran, preferably N,N-dimethylacetamide. The temperature for the aforesaid reaction may range from about 0 °C to 100 °C, preferably room temperature (20-25 °C), for a period of 30 minutes to 5 hours, preferably 1 hour.

The compound of formula 7-IV is prepared from a compound of formula 7-VII by treatment with a base in a suitable solvent. Suitable bases include sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, sodium t-pentoxide, sodium methoxide, sodium ethoxide or potassium t-butoxide, preferably sodium hydroxide. Suitable solvents include an aqueous mixture of methanol, ethanol, isopropyl alcohol or tetrahydrofuran, preferably methanol, containing water. The temperature of the aforesaid reaction may range from about 10 °C to 100 °C, preferably room temperature (20-25 °C), for a period of 12 to 48 hours, preferably 24 hours, to provide the carboxylate salt of compound of formula 7-IV which can then be treated with an acid to provide the compound of formula 7-IV.

The compound of formula 7-VI has asymmetric atoms and therefore exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods known to those skilled in the art, for example, by chromatography or fractional crystallization. The use of all such isomers, including diastereoisomer mixtures and pure enantiomers, are considered to be part of the present invention.

A compound of formula (L) may be prepared by any synthetic procedure applicable to structure-related compounds known to those skilled in the art. The following representative examples as described in Schemes 28-34 are illustrative of the invention in which, unless otherwise stated, Ar, X1, X2, X3 and Y are as defined herein before. For the synthesis of compounds of related-structure to compounds of the present invention, see "Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds" in Heterocyclic Compounds, Vol. 40, Preson, P. N. Ed., John Wiley & Sons, NY, 1981.

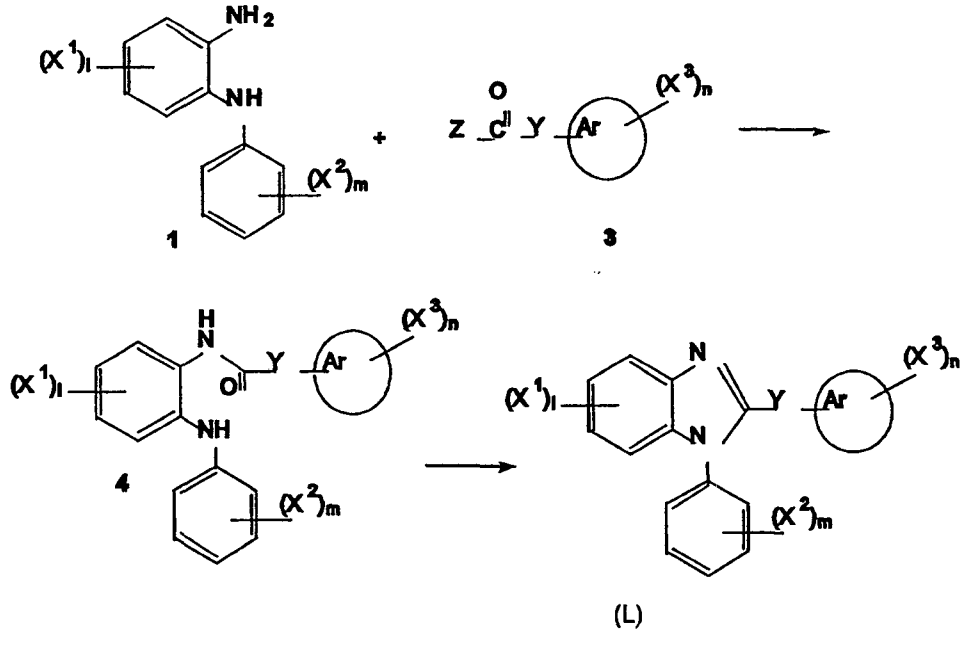
SCHEME 28



(L)

For example, the compound of formula (L) may be prepared according to the reaction outlined in Scheme I. In the instant example, a phenylenediamine compound of formula 1 is reacted with a compound of formula 2 wherein the group Q is a residue of a carboxylic acid, carboxylic acid ester, carboxamide, carboxylic acid anhydride, carboxylic acid chloride, orthoester, imino ether, a carbaldehyde or the like. The reaction may be conducted in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include benzene, toluene, xylene, pyridine, 1,2-dichloroethane, o-dichlorobenzene, nitrobenzene and dichloromethane. Preferably, the reaction is conducted in the presence of a promoter such as hydrochloric acid, polyphosphoric acid, phosphorous pentoxide, phosphorous oxychloride, polyphosphoric acid ethyl ether, polyphosphoric acid trimethylsilyl ether, p-toluenesulfonic acid, zinc (II) chloride or the like. When a compound of formula 2 is carboxaldehyde, the reaction may be conducted in the presence of an oxidant such as cupric acetate, chloranil, or the like. Reaction temperatures are preferably in the range of –40°C to 250°C, usually in the range of 20°C to 200°C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time may vary, in general, from 5 minutes to 6 days, preferably from 20 minutes to 1 day. Alternatively, the reaction may be conducted in a sealed tube or an autoclave at medium (1-10 kg/cm2) to high pressure (20-200 kg/cm2) to accelerate it, preferably in the range of 2 to 150 kg/cm2.

SCHEME 29



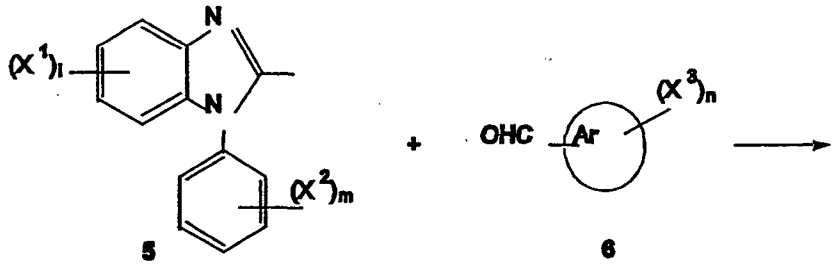
(L)

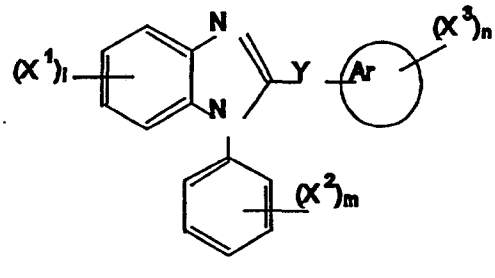
Alternatively, the compounds of formula (L) may be prepared by a two step procedure from phenylenediamine compounds of formula 1 via the (N-acylamino)phenylamine compounds of formula 4 as shown in Scheme 29. In the first step, a phenylenediamine compound of formula 1 is reacted with a compound of formula 3, wherein Z is selected from halo, -OH, -OR (R is C1-4 alkyl), -NH2, and -OC(O)Y-Ar-(X3)n, by conventional methods known to those skilled the art to form amides of formula 4. For example, when a compound of formula 3 is carboxylic acid (i.e, Z is OH), the reaction is preferably conducted in the presence of a coupling reagent such as 1-(dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (WSC), N,N'-dicyclohexylcarbodiimidazole (DCC), carbonyldiimidazole, cyanophosphonic acid diethyl ester or the like. Preferred reaction-inert solvents include acetone, acetonitrile, dichloromethane, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, dioxane, tetrahydrofuran and pyridine.

In next step, the compounds of formula (L) are provided by cyclization of the compounds of formula 4. The reaction may be conducted in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include benzene, toluene, xylene, pyridine, 1,2-dichloroethane, o-dichlorobenzene, nitrobenzene, dichloromethane and ethanol. Preferably, the reaction is conducted in the presence of a promoter such as of hydrochloric acid, polyphosphoric acid, phosphorous pentoxide, phosphorous oxychloride, polyphosphoric acid ethyl ether, polyphosphoric acid trimethylsilyl ether, thionyl chloride, p-toluenesulfonic acid, or the like. Alternatively, the cyclization reaction may be performed under Mitsunobu-type reaction conditions, for example, in the presence of triphenylphosphine and diethyl

azodicarboxylate. Reaction temperatures are preferably in the range of –40°C to 250°C, usually in the range of 20°C to 200°C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time may vary, in general, from 5 minutes to 6 days, preferably from 20 minutes to 1 day.

SCHEME 30



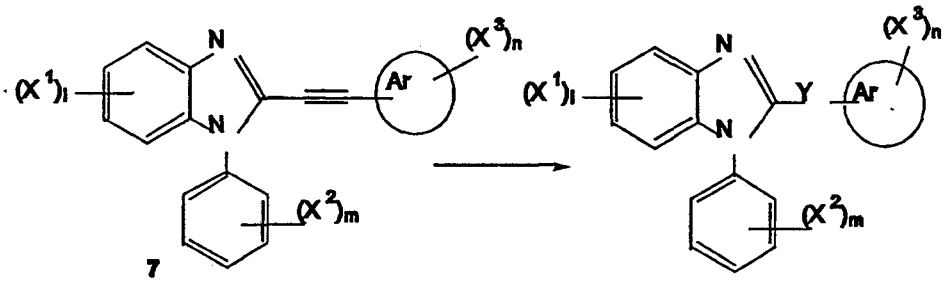


(L)

In another embodiment, the compounds of formula (L) wherein Y is C(H)=C(H) may be prepared as shown in Scheme 30. Thus, 2-methylbenzimidazole compounds of formula 5 are reacted with aldehydes of formula 6 in the presence or absence of base. When the said reaction is conducted in the absence of base, the reaction is preferably performed in a sealed tube or an autoclave at medium (1-10 kg/cm2) to high pressure (20-200 kg/cm2), preferably in the range of 2 to 150 kg/cm2. The reaction may be conducted in the presence or absence of a reaction inert solvent. Preferred reaction inert solvents include benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, nitrobenzene, acetic acid, acetic anhydride and the like. Reaction temperatures are generally in the range of –100°C to 250°C, preferably in the range of 20°C to 200°C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time may vary, in general, from 5 minutes to a day, preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction times if necessary can be employed. When the said reaction is conducted in the presence of base, reaction temperatures are generally in the range of –100°C to 250°C, preferably in the range of –80°C to 20°C, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Preferred reaction inert solvents include THF, benzene, toluene and xylenes. Reaction time may vary, in general, from 5 minutes to one day,

preferably from 20 minutes to 5 hours, however shorter or longer reaction time, if necessary, can be employed. Preferred bases include, for example, an alkali or alkaline earth metal hydroxide, alkoxide, carbonate or hydride, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride; an amine such as triethylamine, diisopropylamine, diisopropylethylamine, piperidine or dimethylaminopyridine; and an alkyl lithium such as n-butyl lithium, sec-butyl lithium, tert-butyl lithium, methyl lithium or lithium diisopropylamide.

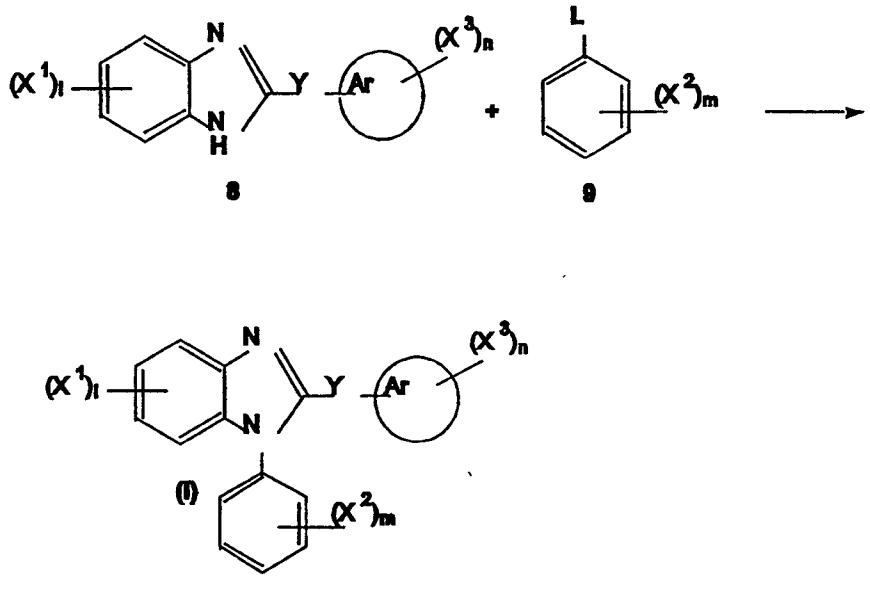
SCHEME 31



(L)

In another embodiment, the compounds of formula (L) wherein Y is C(H)=C(H) may be prepared by partial hydrogenation of a compound of formula (L) wherein Y is C≡C as depicted in Scheme 31. Preferred catalysts include, for example, nickel-based catalysts such as P-2 nickel and nickel boride (Choi,J; Yoon, N. M. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 1057) and palladium-based catalysts such as Lindlar catalyst and Pd/W. Preferred reaction-inert solvents include, for example, water, methanol, ethanol, acetone, acetonitrile, ethyl acetate, dichloromethane, dioxane, tetrahydrofuran, diethyl ether and diisopropyl ether. Reaction temperatures are preferably in the range of –40°C to 200°C, usually in the range of 20°C to reflux temperature of solvent, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from 5 minutes to 6 days, preferably from 100 minutes to 5 days.

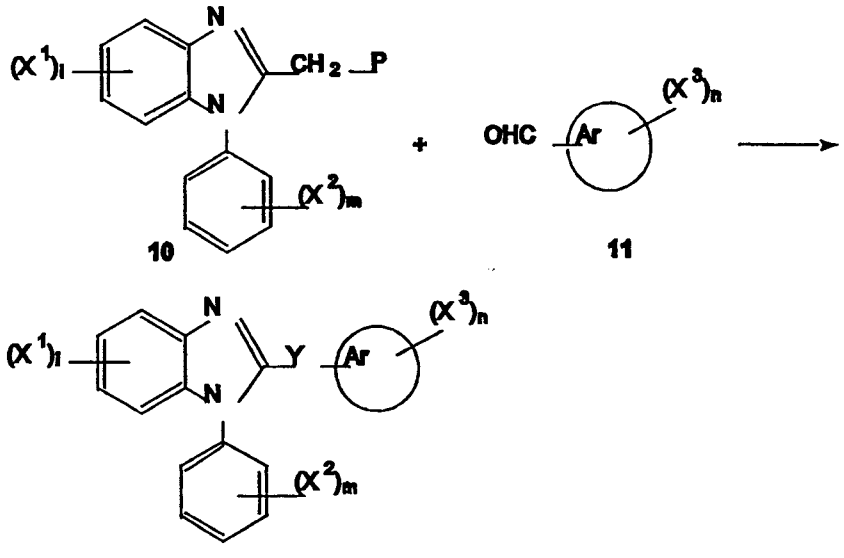
SCHEME 32



(L)

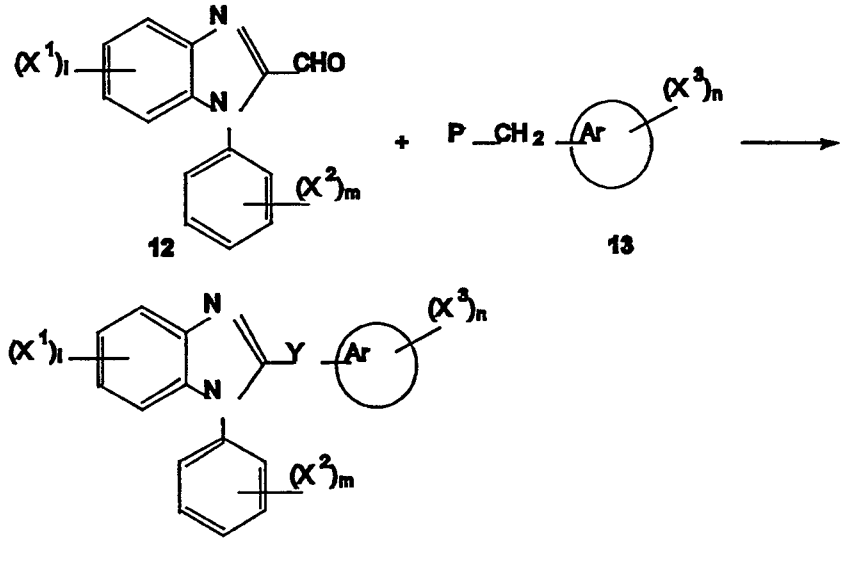
The compounds of formula (L) may also be prepared by reacting a compound of formula 8 with a compound of formula 9 according to the procedure outlined in Scheme 32. In Scheme 32, the compound of formula 8 may be synthesized by any of the methods described in Schemes 28 to 31 herein before. The group L of the compounds of formula 9 is selected from suitable displaceable groups, for example, halo such as fluoro, chloro, bromo or iodo, and sulfonyloxy such as trifluoromethanesulfonyloxy, methanesulfonyloxy or p-toluenesulfonyloxy, all readily accessible by conventional methods known to those skilled in the art. Preferably, the instant reaction is conducted in the presence of a suitable base, for example, an alkali or alkaline earth metal hydroxide, alkoxide, carbonate, or hydride, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium tert-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride or potassium hydride, or in the presence of an organic base an amine such as triethylamine, diisopropylethylamine diisopropylamine, or dimethylaminopyridine. Preferred reaction-inert solvents include acetone, acetonitrile, dichloromethane, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, dioxane, tetrahydrofuran and pyridine. Reaction temperatures are preferably in the range of –40°C to 200°C, usually in the range of 20°C to reflux temperature of solvent, but if necessary, lower or higher temperature can be employed. Reaction time is in general from 5 minutes to 6 days, preferably from 30 minutes to 5 days. Conveniently, the reaction may be conducted in the presence of a suitable catalyst, for example, tetrakis(triphenylphosphine)-palladium, bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride, copper (0), cuprous chloride, cuprous oxide, cuprous iodide, cuprous bromide or cuprous chloride.

SCHEME 33I



(L)

SCHEME VII



(L)

Alternatively, the compounds of formula (L) wherein Y is C(H)=C(H) may be prepared by the reaction of a suitable aldehyde with a suitable phosphonium (Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. Chem. Rev. 1989, 89, 863) or a dialkyl phosphonate salt (Seguineau, ; Villieras, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 477) as shown in Schemes 33 and 34, wherein P is a suitable phoshonium or dialkyl phosphonate salt. For appropriate references, see DE1939809A.

The term "treating", as used herein, refers to retarding or reversing the progress of, or alleviating or preventing either the disorder or condition to which the term "treating" applies, or

one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating a disorder or condition, as the term "treating" is defined above.

This invention relates both to methods of treating migraine in which the $5HT_1$ receptor agonist, caffeine with a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor are administered together, as part of the same pharmaceutical composition, as well as to methods in which these three active agents are administered separately, as part of an appropriate dose regimen designed to obtain the benefits of the combination therapy. The appropriate dose regimen, the amount of each dose administered, and the intervals between doses of the active agents will depend upon the $5HT_1$ agonist and the COX-2 inhibitor being used, the type of pharmaceutical formulations being used, the characteristics of the subject being treated and the severity of the migraine. Generally, in carrying out the methods of this invention, the $5HT_1$ receptor agonist will be administered orally to an average 70 kg adult human in an amount ranging from about 0.5 to about 100 mg per day, in single or divided doses, and the caffeine and COX-2 inhibitor will be administered in single or divided doses. Caffeine will be administered in amounts ranging from about 15 mg to about 200 mg per day, preferably about 30 mg to about 100 mg per day, depending on the severity of the headache and the route of administration. COX-2 inhibitors will generally be administered in amounts ranging from about 10 to about 300 mg per day, depending on the COX-2 inhibitor, severity of the headache and the route of administration. The COX-2 inhibitors can be administered orally, intranasally, intravenously, as a rectal suppository or using a "flash" formulation (i.e., allowing the medication to dissolve in the mouth without the need to use water.)

The following tables exemplify preferred dosage ranges of certain specific $5HT_1$ agonists when used in combination with cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors

TABLE 1

$5HT_1$ AGONIST	**DOSAGE RANGE FOR MEDICATION TAKEN**	**DOSAGE RANGE FOR MEDICATION TAKEN INTRANASALLY (mg)**
Eletriptan	20 to 80	-
Rizatriptan	5 to 10	-
Zolmitriptan	1 to 5	-
Sumatriptan	25 to 100	5 to 20
Naratriptan	1 to 5	-
Dihydroergotamine	-	0.5 to 2
Ergotamine	0.5 to 2	-

TABLE 2

CAFFEINE	**DOSAGE RANGE (mg)**
	15 to 200

TABLE 3

COX2-Inhibitors	DOSAGE RANGE (mg) P.O.
VIOXX™	10 to 100

The $5HT_1$ receptor agonists with caffeine and a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor that are employed in the pharmaceutical compositions and methods of this invention, and their pharmaceutically acceptable salts, may be administered alone (three active agents administered together or separately) or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents. They may be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers. Such compounds may be adminstered orally, buccally, intranasally, parenterally (e.g., intravenously, intramuscularly or subcutaneously) or rectally, or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation.

For oral administration (three active agents administered together or separately), the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents e.g., pregelatinised maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose); fillers (e.g., lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate), lubricants (e.g., magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g., potato starch or sodium starch glycollate); or wetting agents (e.g., sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (e.g., lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g., almond oil, oily esters or ethyl alcohol); and preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid).

For buccal administration the composition (three active agents administered together or separately) may take the form of tablets or lozenges formulated in a conventional manner.

The $5HT_1$ agonists of the invention and their salts with a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor may be formulated for parenteral administration (three active agents administered together or separately) by injection, including using conventional catheterization techniques or infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g., in ampules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents.

Alternatively, the active ingredients (three active agents administered together or separately) may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, prior to use.

The $5HT_1$ agonists of this invention and their salts with caffeine and a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor may also be formulated (three active agents administered together or separately) in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

For intranasal administration or administration by inhalation, the active compounds of the invention (three active agents administered together or separately) are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol , the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

Aerosol formulations (three active agents administered together or separately) for the treatment of migraine in the average adult human are preferably made so that each metered dose or "puff" of aerosol contains 20 μg to 1000 μg of the active compounds of the invention. The overall daily dose with an aerosol will generally be within the range of about 100 μg to 10 mg. Administration may be several times daily, for example, 2, 3, 4 or 8 times, giving, for example, 1, 2 or 3 doses each time.

The $5\text{-}HT_1$ receptor agonist activity of a compound or salt can be measured in in vitro receptor binding assays as described for the $5\text{-}HT_{1A}$ receptor, using rat cortex as the receptor source and [^{3}H]8-OH-DPAT as the radioligand (D. Hoyer et al., Europ. J. Pharmacol., 1985; 118: 13), and as described for the $5\text{-}HT_{1D}$ receptor, using bovine caudate as the receptor source and [^{3}H]5-HT as the radioligand (R.E. Heuring and S. J. Peroutka, J. Neuroscience, 1987; 7: 894).

The in vitro activity of a compound at the $5\text{-}HT_{1D}$ binding site may be determined according to the following procedure. Bovine caudate tissue is homogenized and suspended in 20 volumes of a buffer containing 50 mM TRIS·hydrochloride (tris[hydroxymethyl]aminomethane hydrochloride) at a pH of 7.7. The homogenate is then centrifuged at 45,000G for 10 minutes. The supernatant is then discarded and the resulting pellet resuspended in approximately 20 volumes of 50 mM TRIS·hydrochloride buffer at pH 7.7. This suspension is then pre-incubated for 15 minutes at 37°C, after which the

suspension is centrifuged again at 45,000G for 10 minutes and the supernatant discarded. The resulting pellet (approximately 1 gram) is resuspended in 150 ml of a buffer of 15 mM TRIS·hydrochloride containing 0.01 percent ascorbic acid with a final pH of 7.7 and also containing 10 mM pargyline and 4 mM calcium chloride ($CaCl_2$). The suspension is kept on ice at least 30 minutes prior to use.

The inhibitor, control or vehicle is then incubated according to the following procedure. To 50 ml of a 20 percent dimethylsulfoxide (DMSO)/80 percent distilled water solution is added 200 ml of tritiated 5-hydroxytryptamine (2 nM) in a buffer of 50 mM TRIS·hydrochloride containing 0.01 percent ascorbic acid at pH 7.7 and also containing 10 mM pargyline and 4 mM calcium chloride, plus 100 nM of 8-hydroxy-DPAT (dipropylaminotetraline) and 100 nM of mesulergine. To this mixture is added 750 ml of bovine caudate tissue, and the resulting suspension is vortexed to ensure a homogenous suspension. The suspension is then incubated in a shaking water bath for 30 minutes at 25°C. After incubation is complete, the suspension is filtered using glass fiber filters (e.g., Whatman GF/B-filters). The pellet is then washed three times with 4 ml of a buffer of 50 mM TRIS·hydrochloride at pH 7.7. The pellet is then placed in a scintillation vial with 5 ml of scintillation fluid (aquasol 2) and allowed to sit overnight. The percent inhibition can be calculated for each dose of the compound. An IC_{50} value can then be calculated from the percent inhibition values.

The ability of a compound or salt to bind to 5-HT_{1A} receptors can be determined according to the following procedure. Rat brain cortex tissue is homogenized and divided into samples of 1 gram lots and diluted with 10 volumes of 0.32 M sucrose solution. The suspension is then centrifuged at 900G for 10 minutes and the supernatant separated and recentrifuged at 70,000G for 15 minutes. The supernate is discarded and the pellet re-suspended in 10 volumes of 15 mM TRIS·hydrochloride at pH 7.5. The suspension is allowed to incubate for 15 minutes at 37°C. After pre-incubation is complete, the suspension is centrifuged at 70,000G for 15 minutes and the supernate discarded. The resulting tissue pellet is resuspended in a buffer of 50 mM TRIS·hydrochloride at pH 7.7 containing 4 mM of calcium chloride and 0.01 percent ascorbic acid. The tissue is stored at -70°C until ready for an experiment. The tissue can be thawed immediately prior to use, diluted with 10 mm pargyline and kept on ice.

The tissue is then incubated according to the following procedure. Fifty microliters of control, inhibitor, or vehicle (1 percent DMSO final concentration) is prepared at various dosages. To this solution is added 200ml of tritiated DPAT at a concentration of 1.5 nM in a buffer of 50 mM TRIS·hydrochloride at pH 7.7 containing 4 mM calcium chloride, 0.01 percent ascorbic acid and pargyline. To this solution is then added 750 ml of tissue and the resulting suspension is vortexed to ensure homogeneity. The suspension is then incubated in a

shaking water bath for 30 minutes at 37°C. The solution is then filtered, washed twice with 4 ml of 10 mM TRIS·hydrochloride at pH 7.5 containing 154 mM of sodium chloride. The percent inhibition is calculated for each dose of the compound, control or vehicle. IC_{50} values are calculated from the percent inhibition values.

The agonist and antagonist activities compounds at 5-HT_{1A} and 5-HT_{1D} receptors can be determined using a single saturating concentration according to the following procedure. Male Hartley guinea pigs are decapitated and 5-HT_{1A} receptors are dissected out of the hippocampus, while 5-HT_{1D} receptors are obtained by slicing at 350 mM on a McIlwain tissue chopper and dissecting out the substantia nigra from the appropriate slices. The individual tissues are homogenized in 5 mM HEPES buffer containing 1 mM EGTA (pH 7.5) using a hand-held glass-Teflon® homogenizer and centrifuged at 35,000 x g for 10 minutes at 4°C. The pellets are resuspended in 100 mM HEPES buffer containing 1 mM EGTA (pH 7.5) to a final protein concentration of 20 mg (hippocampus) or 5 mg (substantia nigra) of protein per tube. The following agents are added so that the reaction mix in each tube contained 2.0 mM $MgCl_2$, 0.5 mM ATP, 1.0 mM cAMP, 0.5 mM IBMX, 10 mM phosphocreatine, 0.31 mg/mL creatine phosphokinase, 100 mM GTP and 0.5-1 microcuries of [32P]-ATP (30 Ci/mmol: NEG-003 - New England Nuclear). Incubation is initiated by the addition of tissue to siliconized microfuge tubes (in triplicate) at 30°C for 15 minutes. Each tube receives 20 mL tissue, 10 mL drug or buffer (at 10X final concentration), 10mL 32 nM agonist or buffer (at 10X final concentration), 20mL forskolin (3 mM final concentration) and 40 mL of the preceding reaction mix. Incubation is terminated by the addition of 100 mL 2% SDS, 1.3 mM cAMP, 45 mM ATP solution containing 40,000 dpm [^{3}H]-cAMP (30 Ci/mmol: NET-275 - New England Nuclear) to monitor the recovery of cAMP from the columns. The separation of [^{32}P]-ATP and [^{32}P]-cAMP is accomplished using the method of Salomon et al., Analytical Biochemistry, 1974, 58, 541-548. Radioactivity is quantified by liquid scintillation counting. Maximal inhibition is defined by 10 mM (R)-8-OH-DPAT for 5-HT_{1A} receptors, and 320 nM 5-HT for 5-HT_{1D} receptors. Percent inhibitions by the test compounds are then calculated in relation to the inhibitory effect of (R)-8-OH-DPAT for 5-HT_{1A} receptors or 5-HT for 5-HT_{1D} receptors. The reversal of agonist induced inhibition of forskolin-stimulated adenylate cyclase activity is calculated in relation to the 32 nM agonist effect.

Compounds can be tested for in vivo activity for antagonism of 5-HT_{1D} agonist-induced hypothermia in guinea pigs according to the following procedure.

Male Hartley guinea pigs from Charles River, weighing 250-275 grams on arrival and 300-600 grams at testing, serve as subjects in the experiment. The guinea pigs are housed under standard laboratory conditions on a 7 a.m. to 7 p.m. lighting schedule for at least seven days prior to experimentation. Food and water are available ad libitum until the time of testing.

0044745 0050950

The compounds of the invention can be administered as solutions in a volume of 1 ml/kg. The vehicle used is varied depending on compound solubility. Test compounds are typically administered either sixty minutes orally (p.o.) or 0 minutes subcutaneously (s.c.) prior to a 5-HT_{1D} agonist, such as [3-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol-5-yl]-(3-nitropyridin-3-yl)-amine, which can be prepared as described in PCT publication WO93/111 06, published June 10, 1993 which is administered at a dose of 5.6 mg/kg, s.c. Before a first temperature reading is taken, each guinea pig is placed in a clear plastic shoe box containing wood chips and a metal grid floor and allowed to acclimate to the surroundings for 30 minutes. Animals are then returned to the same shoe box after each temperature reading. Prior to each temperature measurement each animal is firmly held with one hand for a 30-second period. A digital thermometer with a small animal probe is used for temperature measurements. The probe is made of semi-flexible nylon with an epoxy tip. The temperature probe is inserted 6 cm. into the rectum and held there for 30 seconds or until a stable recording is obtained. Temperatures are then recorded.

In p.o. screening experiments, a "pre-drug" baseline temperature reading is made at -90 minutes, the test compound is given at -60 minutes and an additional -30 minute reading is taken. The 5-HT_{1D} agonist is then administered at 0 minutes and temperatures are taken 30, 60, 120 and 240 minutes later.

In subcutaneous screening experiments, a pre-drug baseline temperature reading is made at -30 minutes. The test compound and 5-HT_{1D} agonists are given concurrently and temperatures are taken at 30, 60, 120 and 240 minutes later.

Data are analyzed with two-way analysis of variants with repeated measures in Newman-Keuls post hoc analysis.

The 5-HT_1 agonist activity can be determined by the in vitro receptor binding assays, as described for the 5-HT_{1A} receptor using rat cortex as the receptor source and [^{3}H]-8-OH-DPAT as the radioligand [D. Hoyer et al. Eur. J. Pharm., 118, 13 (1985)] and as described for the 5-HT_{1D} receptor using bovine caudate as the receptor source and [3H]serotonin as the radioligand [R.E. Heuring and S.J. Peroutka, J. Neuroscience, 7, 894 (1987)]. Of the active compounds tested, all exhibited an IC_{50} in either assay of 1 mM or less.

Compounds and salts can be evaluated as anti-migraine agents by testing the extent to which they mimic sumatriptan in contracting the dog isolated saphenous vein strip (P.P.A. Humphrey et al., Br. J. Pharmacol., 1988; 94: 1128.). This effect can be blocked by methiothepin, a known serotonin antagonist. Sumatriptan is known to be useful in the treatment of migraine and produces a selective increase in carotid vascular resistance in the anaesthetized dog. It has been suggested that this is the basis of its efficacy by Fenwick et al., British Journal of Pharmacology., 1989; 96: 83.

The activity of the COX-2 inhibitors of the present invention may be demonstrated by the following assays.

Human cell based COX-1 assay

Human peripheral blood is obtained from healthy volunteers and diluted to 1/10 volume with 3.8% sodium citrate solution. The platelet-rich plasma is immediately obtained and washed with 0.14 M sodium chloride containing 12 mM Tris-HCl (pH 7.4) and 1.2 mM EDTA. Platelets are then washed with platelet buffer (Hanks buffer (Ca free) containing 0.2% BSA and 20 mM Hepes). Finally, the human washed platelets (HWP) are suspended in platelet buffer at the concentration of 2.85×10^8 cells/ml is stored at room temperature until use. The HWP suspension (70 µl aliquots, final 2.0×10^7 cells/ml) is placed in a 96-well U bottom plate and 10 µl aliquots of 12.6 mM CaCl2 added. Platelets are incubated with A23187 (final 10 µM, Sigma) with test compound (0.1 - 100 µM) dissolved in DMSO (final concentration; less than 0.01%) at 37 °C for 15 minutes. The reaction is stopped by addition of EDTA (final 7.7 mM) and TxB2 in the supernatant quantitated by using a radioimmunoassay kit (Amersham) according to the manufacturer's procedure.

Human cell based COX-2 assay

Inhibition of COX-2 activity after induction of COX-2 by hIL-1ß

The human cell based COX-2 assay is carried out as previously described (Moore *et al.*, *Inflam. Res.*, **45**, 54, 1996). Confluent human umbilical vein endothelial cells (HUVECs, Morinaga) in a 96-well U bottom plate are washed with 100 µl of RPMI1640 containing 2% FCS and incubated with hIL-1ß (final concentration 300 U/ml, R & D Systems) at 37 °C for 24 hr. After washing, the activated HUVECs are stimulated with A23187 (final concentration 30 µM) in Hanks buffer containing 0.2% BSA, 20 mM Hepes and test compound (0.1 nM - 100 µM) dissolved in DMSO (final concentration; less than 0.01%) at 37 °C for 15 minutes. 6-Keto-PGF1α, stable metabolite of PGI2, in the supernatant is quantitated after adequate dilution by using a radioimmunoassay kit (Amersham) according to the manufacturer's procedure.

Inhibition of COX-2 during the induction phase

Confluent human umbilical vein endothelial cells (HUVECs, Morinaga) in a 96-well U bottom plate are washed with 100 µl of RPMI1640 containing 2% FCS and test compound (0.1 nM - 100 µM) dissolved in DMSO (final concentration; less than 0.01%), and incubated with hIL-1ß (final concentration 300 U/ml, R & D Systems) at 37 °C for 24 hr. After washing, the HUVECs are stimulated with A23187 (final concentration 30 µM) in Hanks buffer containing 0.2% BSA and 20 mM Hepes at 37 °C for 15 minutes. 6-Keto-PGF1α, a stable metabolite of PGI2, in the supernatant is quantitated after adequate dilution by using a radioimmunoassay kit (Amersham) according to the manufacturer's procedure.

In vivo assays

Carrageenan induced foot edema in rats

Male Sprague-Dawley rats (5 weeks old, Charles River Japan) are fasted overnight. A line is drawn using a marker above the ankle on the right hind paw and the paw volume (V0) was measured by water displacement using a plethysmometer (Muromachi). Animals are given orally either vehicle (0.1% methyl cellulose or 5% Tween 80) or a test compound (2.5 ml per 100 grams body weight). One hour later, the animals are then injected intradermally with λ-carrageenan (0.1 ml of 1% w/v suspension in saline, Zushikagaku) into right hind paw (Winter *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544, 1962; Lombardino *et al.*, *Arzneim. Forsch.*, **25**, 1629, 1975) and three hours later, the paw volume (V3) is measured and the increase in volume (V3-V0) calculated. Since maximum inhibition attainable with classical NSAIDs is 60-70%, ED30 values are calculated.

Gastric ulceration in rats

The gastric ulcerogenicity of test compound is assessed by a modification of the conventional method (Ezer *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 655, 1976; Cashin *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 330 - 336, 1977). Male Sprague-Dawley rats (5 weeks old, Charles River Japan), fasted overnight, are given orally either vehicle (0.1% methyl cellulose or 5% Tween 80) or a test compound (1 ml per 100 grams body weight). Six hours after, the animals are sacrificed by cervical dislocation. The stomachs are removed and inflated with 1% formalin solution (10 ml). Stomachs are opened by cutting along the greater curvature. From the number of rats that showed at least one gastric ulcer or haemorrhaging erosion (including ecchymosis), the incidence of ulceration is calculated. Animals do not have access to either food or water during the experiment.

Data Analysis

Statistical program packages, SYSTAT (SYSTAT, INC.) and StatView (Abacus Cencepts, Inc.) for Macintosh is used. Differences between test compound treated group and control group are tested for using ANOVA. The IC50 (ED30) values are calculated from the equation for the log-linear regression line of concentration (dose) versus percent inhibition.

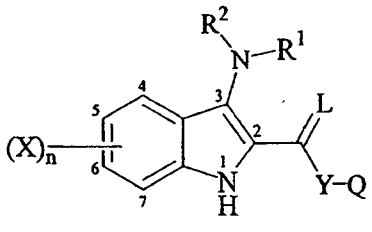
COX-2 selectivity can be determined by ratio in terms of IC_{50} value of COX-1 inhibition to COX-2 inhibition. In general, it can be said that a compound showing a COX-1/COX-2 inhibition ratio of more than 2 has good COX-2 selectivity.

0044350

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition for the treatment of migraine comprising a $5HT_1$ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and caffeine, with

(a) a compound of the formula:



(I)

or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein

R^1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; R^2 is $C(=L')R^3$ or SO_2R^4; Y is a direct bond or C_{1-4} alkylene; L and L' are independently oxygen or sulfur;

Q is selected from the following:

(Q-a) C_{1-6} alkyl,

(Q-b) halo-substituted C_{1-4} alkyl,

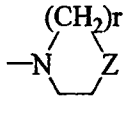
(Q-c) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy and halo,

(Q-d) phenyl or naphthyl, the phenyl and naphthyl being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, nitro, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, $SO_2N(C_{1-4}$ alkyl$)_2$, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5,

(Q-e) a 5-membered monocyclic aromatic group containing one heteroatom selected from O, S and N and optionally containing one, two or three nitrogen atom(s) in addition to said heteroatom, and said monocyclic armomatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5, and

(Q-f) a 6-membered monocyclic aromatic group containing one nitrogen atom and optionally containing one, two or three additional nitrogen atom(s), and said monocyclic armomatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5;

R^3 is $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ or a group of formula:



;

Z is a direct bond, oxygen, sulfur or NR^5;

R^4 is C_{1-6} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-OH, $-NR^7R^8$, phenyl or naphthyl, the phenyl and naphthyl being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy and halo-substitutued C_{1-4} alkoxy;

R^5 is C_{1-4} alkyl or halo-substituted C_{1-4} alkyl;

R^6 is C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} alkyl-C_{3-7} cycloalkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-phenyl or phenyl, the phenyl moiety being optionally substituted with one, or two substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and nitro;

R^7 and R^8 are independently selected from the following:

(a) hydrogen,

(b) C_{1-6} alkyl optionally substituted with a substituent independently selected from halo, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino and di-(C_{1-4} alkyl)amino,

(c) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with a substituent independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy,

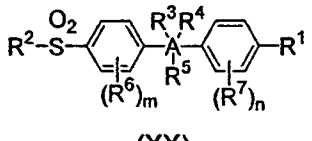
(d) C_{1-4} alkyl-C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with a substituent independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy, and

(f) C_{1-4} alkyl-phenyl or phenyl, the phenyl moiety being optionally substituted with one or two substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and CN;

X is independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substitutued C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and CN;

m is 0, 1 or 2; n is 0, 1, 2 or 3; and r is 1, 2 or 3; or

(b) a compound of the formula:



(XX)

or its pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the variables of formula XX are defined as follows;

A is partially unsaturated or unsaturated five membered heterocyclic, or partially unsaturated or unsaturated five membered carbocyclic, wherein the 4-(sulfonyl)phenyl and

the 4-substituted phenyl in the formula (I) are attached to ring atoms of Ring A adjacent to each other;

R^1 is aryl or heteroaryl, and the aryl or heteroaryl being optionally substituted by one to four substituents selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl carbonyl, hydroxy, nitro, cyano and amino, with the proviso that when A is pyrazole, R^1 is heteroaryl;

R^2 is C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} dialkylamino or amino;

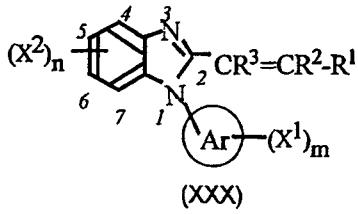
R^3, R^4 and R^5 are independently hydrogen, halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{2-5} alkenyl, C_{2-5} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkanoyl, cyano, nitro, cyano C_{1-4} alkyl, carboxy, C_{1-4} alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, N-C_{1-4} alkylaminocarbonyl, N,N-di-C_{1-4} alkylaminocarbonyl, N-arylaminocarbonyl, N,N-diarylaminocarbonyl, N-C_{1-4} alkyl-N-arylamiocarbonyl, aryl, aryloxy, aryloxy-C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroaryloxy-C_{1-4} alkyl, morpholino-carbonyl, C_{1-4} alkoxyaminocarbonyl or C_{1-4} alkyl-carbonylamino; or two of R^3, R^4 and R^5 are taken together with atoms to which they are attached and form a 4-7 membered ring;

R^6 and R^7 are independently hydrogen, halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, N,N-di C_{1-4} alkylamino, hydroxyl-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl, hydroxy, amino-C_{1-4} alkyl and N,N-di C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl; and

m and n are independently 1, 2, 3 or 4,

with the proviso that when A contains an oxygen or sulfur heteroatom, one of R^3, R^4 or R^5 is absent; or

(c) a compound of the formula:



(XXX)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein variables of formula XXX are defined as follows;

Ar is heteroaryl selected from a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom, or a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and said heteroaryl being connected to the nitrogen atom on the benzimidazole through a carbon atom on the heteroaryl ring;

X^1 is independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-(C_1-C_4 alkyl)-N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl;

X^2 is independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-(C_1-C_4 alkyl)-N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, N-carbamoylamino, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl;

R^1 is selected from

hydrogen;

straight or branched C_1-C_4 alkyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

C_3-C_8 cycloalkyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

C_4-C_8 cycloalkenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

phenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-

substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkanoyl)]amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl; and

heteroaryl selected from

a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom; or

a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and

said heteroaryl being optionally substituted with one to three substituent(s) selected from X^1 ;

R^2 and R^3 are independently selected from:

hydrogen;

halo;

C_1-C_4 alkyl;

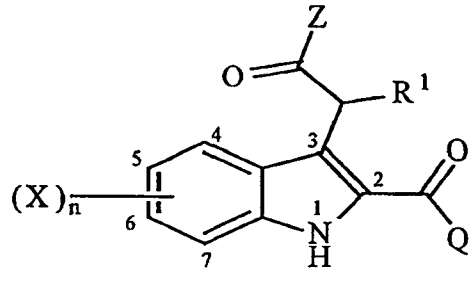
phenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

or R^1 and R^2 can form, together with the carbon atom to which they are attached, a C_3- C_7 cycloalkyl ring;

m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

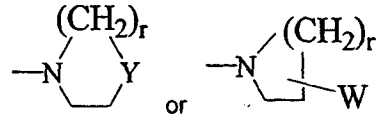
(d) a compound of the formula:



(XL)

or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the variables of formula XL are as defined as follows;

Z is OH, C1-6 alkoxy, $-NR^2R^3$ or a group of the formula (II) or (III):



(II) (III)

wherein r is 1, 2, 3 or 4, Y is a direct bond, O, S or NR4, and W is OH or $-NR^2R^3$;

Q is selected from the following:

(a) phenyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from

(a-1) halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino, CN, HO-(C_{1-4}) alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetyl, -COOH, -C(O)O-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylamino and C_{3-7} cycloalkyl,

(a-2) aryl or -O-(CH2)n-aryl, and the aryl or aryl moiety being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(a-3) 5-membered monocyclic aromatic group optionally substitued with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(a-4) 6-membered monocyclic aromatic group optionally substitued with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(b) a 6-membered monocyclic aromatic group containing one, two, three or four nitrogen atom(s), and said monocyclic aromatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the above group (a-1), (a-2), (a-3) and (a-4),

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

(c) a 5-membered monocyclic aromatic group containing one heteroatom selected from O, S and N and optionally containing one, two or three nitrogen atom(s) in addition to said heteroatom, and said monocyclic aromatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the above group (a-1), (a-2), (a-3) and (a-4);

(d) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from OH, C_{1-4} alkyl, halo and halo-substituted C_{1-4} alkyl; and

(e) a benzo-fuzed heterocycle optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group (a-1);

R1 is hydrogen, C_{1-4} alkyl or halo;

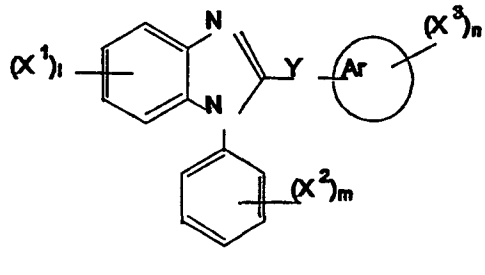
R2 and R3 are independently H, OH, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkyl substituted with halo, OH, C_{1-4} alkoxy, NH_2 or CN;

R4 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

X is independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino, CN, HO-(C_{1-4}) alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, -$NH_2S(O)_2NR^2NR^3$, acetyl, -COOH, -C(O)O-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylamino and C_{3-7} cycloalkyl; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

(e) a compound of the formula:



(L)

and the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the compounds of formula L are defined as follows;

Ar is phenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl or heteroaryl which is connected to Y through a carbon atom, the heteroaryl being selected from pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, isooxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, triazolyl and tetrazolyl;

X1 is H, halo, C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy-substituted C_{1-4} alkyl, (C_{1-4})alkoxy(C_{1-4})alkyl, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino,

amino C_{1-4} alkyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkanoylamino, di(C_{1-4})alkanoylamino, (C_{1-4})alkyl(C_{1-4} alkanoyl)amino, C_{1-4} alkylsulfonylamino, C_{1-4} alkanoyl, carboxyl, (C_{1-4})alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, (C_{1-4})alkylaminocarbonyl, di(C_{1-4})alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, mercapto, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C_{1-4} alkylaminosulfonyl or di(C_{1-4})alkylaminosulfonyl;

X2 and X3 are independently C_{1-4} alkyl, halo, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, mercapto, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkanoyl, carboxyl, (C_{1-4})alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-4} alkylaminocarbonyl, di(C_{1-4})alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino or C_{1-4} alkylsulfonylamino;

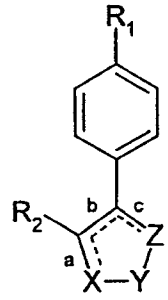
Y is -CR1=CR2- or -C≡C-, wherein R^1 and R^2 are independently H, methyl, ethyl or halo;

l is 0, 1, 2, 3 or 4; and

m and n are independently 0, 1, 2 or 3,

with the proviso that when Ar is phenyl; and l, m and n are 0, Y is not -CH=CH-; and when Ar is phenyl; l and m are 0; n is 1; and Y is -CH=CH-, X3 is not C1-$_4$ alkoxy attached to the 2- position of Ar, nor amino, C1-$_4$ alkylamino or di(C1-$_4$)alkylamino attached at the 4-position of Ar; or

(f) a compound of the formula



(LX)

or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein:

X-Y-Z- is selected from the group consisting of -C(O)-O-CR^5(R^5)- when side b is a double bond, and sides a and c are single bonds; and

R^1 is selected from the group consisting of

(e) $S(O)_2CH_3$,

(f) $S(O)_2NH_2$,

R^2 is selected from the group consisting of

(i) C_{1-6}alkyl,

(j) C_3, C_4, C_5, C_6 and C_7, cycloalkyl,

(k) Heteroaryl

(l) Benzoheteroaryl

(e) Mono- or di-substituted phenyl wherein the substituent is selected from the group consisting of

(27)hydrogen,

(28)halo,

(29)C_{1-6}alkoxy,

(30)C_{1-6}alkylthio,

(31)CN,

(32)CF_3,

(33)C_{1-6}alkyl,

(34)N_3,

(35)-CO_2H,

(36)-CO_2-C_{1-4}alkyl,

(37)-$C(R^5)(R^6)$-OH,

(38)-$C(R^5)(R^6)$-O-C_{1-4}alkyl, and

(39)-C_{1-6}alkyl-CO_2R^5;

R^5, R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of

(e) hydrogen,

(f) C_{1-6})alkyl,

or R^5 and R^6 together with the carbon to which they are attached from a saturated monocyclic carbon ring is 3, 4, 5, 6 or 7 atoms;

and a pharmaceutically acceptable carrier.

2. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the $5HT_1$ receptor agonist is selected from eletriptan, rizatriptan, zolmitriptan, sumatriptan and naratriptan.

3. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the cyclooxygenase-2 inhibitor is Vioxx.

4. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the cyclooxygenase-2 inhibitor is selected from the group consisting of:

ethyl (2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetate;

(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;

(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetic acid, sodium salt;

[6-chloro-2-(2-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(3-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(4-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(3-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

methyl [6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

[6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(3-fluorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(4-fluorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(3-bromobenzoyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(4-bromobenzoyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(3-trifluoromethylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(4-trifluoromethylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(3,4-dichlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
(2-benzoyl-4-chloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
[5-chloro-2-(3-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[5-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[5-chloro-2-(3-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(3-chlorobenzoyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[5-methoxy-2-(3-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
(2-benzoyl-7-chloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
(2-benzoyl-4,5-dichloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
(2-benzoyl-4,6-dichloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
(2-benzoyl-5,6-dichloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
dl-2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)propanoic acid;
less polar antipode, 2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)propanoic acid;
more polar antipode, 2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)propanoic acid;
[6-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(5-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(pyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(6-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(6-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(thiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(thiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl (2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetate;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N,N-dimethylacetamide;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N-methylacetamide;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetamide;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N-methoxy-N-methylacetamide;
2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-1-piperidino-1-ethanone;

2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-1-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-ethanone;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N-(2-cyanoethyl)acetamide;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N-(2-hydroxyethyl)acetamide;
2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-1-morpholino-1-ethanone;
[2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2-furylcarbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(cyclohexanecarbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-isopropylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-isopropylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-isopropylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-isopropylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-propylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-propylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-propylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-propylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-tert-butylpyridine-2-carbonyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-tert-butylpyridine-2-carbonyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-tert-butylpyridine-2-carbonyl)-5-chloro-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-tert-butylpyridine-2-carbonyl)-5-chloro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(3-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(3-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(6-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(6-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(5-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(5-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;

methyl [5-chloro-2-(5-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(5-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(5-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(5-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(pyridine-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(pyridine-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(pyridine-4-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(pyridine-4-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-[4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-[4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(3,4-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(3,4-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-methoxypyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-methoxypyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-methoxypyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-methoxypyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-ethyl-3-fluoropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-ethyl-3-fluoropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-ethyl-3-fluoropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-ethoxy-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-chloro-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-chloro-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(3-chloro-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(3-chloro-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4,6-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4,6-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4,6-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

[6-chloro-2-(4,6-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5,6-dichloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5,6-dichloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-methyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-methyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-fluoro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-fluoro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-methoxy-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-methoxy-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-methoxy-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-methoxy-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-ethyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-ethyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-ethyl-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-ethyl-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-ethyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-ethyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-isopropyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-isopropyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-6-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-6-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-tert-butyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-tert-butyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-methyl-2-pyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-methyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-methyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl (2-benzoyl-1H-indol-3-yl)acetate;
(2-benzoyl-1H-indol-3-yl)acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-6-methyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-6-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[2-(4-chlorobenzoyl)-5-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-methoxy-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetate;
[6-methoxy-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetic acid;
[2-(4-chlorobenzoyl)-6-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-ethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-ethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-isopropyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-isopropyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl] acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(2-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(2-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-benzyloxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-benzyloxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-hydroxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-hydroxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-benzoxybenzyloyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-benzyloxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-hydroxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-hydroxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-isopropoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-isopropoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-phenylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-phenylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-trifluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-trifluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-trifluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-trifluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-nitrobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

[6-chloro-2-(4-nitrobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[(4-methylsulfonyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[(4-methylsulfonyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(methylsulfonylamino)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(methylsulfonylamino)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2,4-dichlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-chloro-3-fluorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-chloro-3-fluorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-cyanobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
methyl [6-chloro-2-[4-bromobenzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
methyl [6-chloro-2-[4-(2-thienyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(2-thienyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(2-furyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(2-furyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(3-pyridyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(3-pyridyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(2-thiazolyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(2-thiazolyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-bromobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
methyl [6-chloro-2-[3-(2-furyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[3-(2-furyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl dl-2-[6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]propionate;
dl-2-[2-(4-chlorobenzoyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]propionic acid;
methyl [5-chloro-2-(isoquinoline-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(isoquinoline-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(isoquinoline-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(isoquinoline-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(5-methylisoxazole-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(5-methylisoxazole-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(5-methylisoxazole-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(5-methylisoxazole-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(5-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

[5-chloro-2-(5-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(5-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(5-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2-thienyl)carbonylindol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-furoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-furoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[3-methoxymethyl-2-furoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[3-methoxymethyl-2-furoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
methyl [5-chloro-2-(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-cloro-2(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(imidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-cloro-2-(imidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(imidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-cloro-2-(imidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(1-methylpyrrole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(1-methylpyrrole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(2-methylimidazole-4-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(2-methylimidazole-4-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(thiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(thiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-[3-(ethoxycaronyl)isoxazole-5-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-[3-(carboxy)isoxazole-5-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-cyclopropanecarbonyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-cyclopropanecarbonyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-cyclobutanecarbonyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-cyclobutanecarbonyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-(tert-butyl)-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetate;
[5-(tert-butyl)-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetic acid;
[6-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-N,N-dimethylacetamide;
[6-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylacetamide;
[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-N-(2-hydroxyethyl)acetamide;

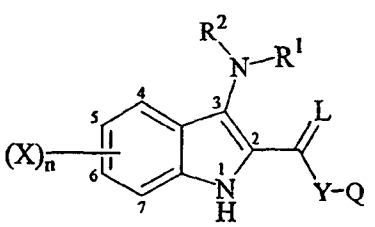
5644744 = 5644744

[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-N-methoxyacetamide;
2-[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-1-piperazinyl-1-ethanone;
[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-N-(2-aminoethyl)acetamide;
2-[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]-1-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-1-ethanone;
[6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-5-fluoro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-5-fluoro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(1-hydroxyethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(1-hydroxyethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(4-ethyl-3-fluoropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2-nitrobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2,4-dimethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(4-difuluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-acetyl-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-acetyl-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl]acetate;
methyl [6-fluoro-2-(4-methylpridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-fluoro-2-(4-methylpridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-fluoro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetate;
[6-fluoro-2-(4-chlorobenzoyl) -1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-methylthio-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-methylthio-1H-indol-3-yl]acetic acid, and a salt thereof.

5. A method of treating migraine in a mammal, comprising administering to said mammal an antimigraine effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 1.

6. A method of treating migraine in a mammal, comprising administering to said mammal a $5HT_1$ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and caffeine, with

(a) a compound of the formula:



(I)

or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein

R^1 is hydrogen or C_{1-4} alkyl; R^2 is $C(=L')R^3$ or SO_2R^4; Y is a direct bond or C_{1-4} alkylene; L and L' are independently oxygen or sulfur;

Q is selected from the following:

(Q-a) C_{1-6} alkyl,

(Q-b) halo-substituted C_{1-4} alkyl,

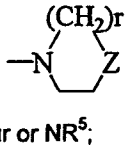
(Q-c) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy and halo,

(Q-d) phenyl or naphthyl, the phenyl and naphthyl being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, nitro, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, $SO_2N(C_{1-4}$ alkyl$)_2$, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5,

(Q-e) a 5-membered monocyclic aromatic group containing one heteroatom selected from O, S and N and optionally containing one, two or three nitrogen atom(s) in addition to said heteroatom, and said monocyclic armomatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5, and

(Q-f) a 6-membered monocyclic aromatic group containing one nitrogen atom and optionally containing one, two or three additional nitrogen atom(s), and said monocyclic armomatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl-OH and C_{1-4} alkyl-OR^5;

R^3 is $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ or a group of formula:



;

Z is a direct bond, oxygen, sulfur or NR^5;

R^4 is C_{1-6} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-OH, $-NR^7R^8$, phenyl or naphthyl, the phenyl and naphthyl being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy and halo-substitutued C_{1-4} alkoxy;

R^5 is C_{1-4} alkyl or halo-substituted C_{1-4} alkyl;

R^6 is C_{1-4} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} alkyl-C_{3-7} cycloalkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-phenyl or phenyl, the phenyl moiety being optionally substituted with one, or two

substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and nitro;

R^7 and R^8 are independently selected from the following:

(a) hydrogen,

(b) C_{1-6} alkyl optionally substituted with a substituent independently selected from halo, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino and di-(C_{1-4} alkyl)amino,

(c) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with a substituent independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy,

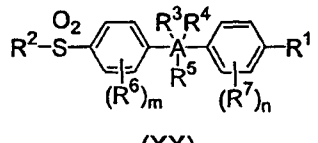
(d) C_{1-4} alkyl-C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with a substituent independently selected from hydroxy, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy, and

(f) C_{1-4} alkyl-phenyl or phenyl, the phenyl moiety being optionally substituted with one or two substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and CN;

X is independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substitutued C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substitutued C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, nitro, amino, di-(C_{1-4} alkyl)amino and CN;

m is 0, 1 or 2; n is 0, 1, 2 or 3; and r is 1, 2 or 3; or

(b) a compound of the formula:



(XX)

or its pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the variables of formula XX are defined as follows;

A is partially unsaturated or unsaturated five membered heterocyclic, or partially unsaturated or unsaturated five membered carbocyclic, wherein the 4-(sulfonyl)phenyl and the 4-substituted phenyl in the formula (I) are attached to ring atoms of Ring A adjacent to each other;

R^1 is aryl or heteroaryl, and the aryl or heteroaryl being optionally substituted by one to four substituents selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl carbonyl, hydroxy, nitro, cyano and amino, with the proviso that when A is pyrazole, R^1 is heteroaryl;

R^2 is C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} dialkylamino or amino;

R^3, R^4 and R^5 are independently hydrogen, halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{2-5} alkenyl, C_{2-5} alkynyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkanoyl, cyano, nitro, cyano C_{1-4} alkyl, carboxy, C_{1-4} alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, N-C_{1-4} alkylaminocarbonyl, N,N-di-C_{1-4} alkylaminocarbonyl, N-arylaminocarbonyl, N,N-

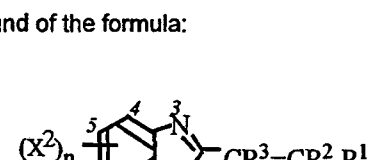
diarylaminocarbonyl, N-C_{1-4} alkyl-N-arylamiocarbonyl, aryl, aryloxy, aryloxy-C_{1-4} alkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroaryloxy-C_{1-4} alkyl, morpholino-carbonyl, C_{1-4} alkoxyaminocarbonyl or C_{1-4} alkyl-carbonylamino; or two of R^3, R^4 and R^5 are taken together with atoms to which they are attached and form a 4-7 membered ring;

R^6 and R^7 are independently hydrogen, halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, N,N-di C_{1-4} alkylamino, hydroxyl-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl-C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl, hydroxy, amino-C_{1-4} alkyl and N,N-di C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl; and

m and n are independently 1, 2, 3 or 4,

with the proviso that when A contains an oxygen or sulfur heteroatom, one of R^3, R^4 or R^5 is absent; or

(c) a compound of the formula:



(XXX)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein variables of formula XXX are defined as follows;

Ar is heteroaryl selected from a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom, or a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and said heteroaryl being connected to the nitrogen atom on the benzimidazole through a carbon atom on the heteroaryl ring;

X^1 is independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-(C_1-C_4 alkyl)-N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl;

X^2 is independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-(C_1-C_4 alkyl)-N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, N-carbamoylamino, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl;

R^1 is selected from

hydrogen;

straight or branched C_1-C_4 alkyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

C_3-C_8 cycloalkyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

C_4-C_8 cycloalkenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

phenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, hydroxy-substituted C_1-C_4 alkyl, (C_1-C_4 alkoxy)C_1-C_4 alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino, N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]C_1-C_4 alkyl, N-(C_1-C_4 alkanoyl)amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkanoyl)]amino, N-[(C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, N-[(halo-substituted C_1-C_4 alkyl)sulfonyl]amino, C_1-C_4 alkanoyl, carboxy, (C_1-C_4 alkoxy)carbonyl, carbamoyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]carbonyl, cyano, nitro, mercapto, (C_1-C_4 alkyl)thio, (C_1-C_4 alkyl)sulfinyl, (C_1-C_4 alkyl)sulfonyl, aminosulfonyl, [N-(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl and [N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino]sulfonyl; and

heteroaryl selected from

a 5-membered monocyclic aromatic ring having one hetero atom selected from O, S and N and optionally containing one to three N atom(s) in addition to said hetero atom; or

a 6-membered monocyclic aromatic ring having one N atom and optionally containing one to four N atom(s) in addition to said N atom; and

said heteroaryl being optionally substituted with one to three substituent(s) selected from X^1 ;

R^2 and R^3 are independently selected from:

hydrogen;

halo;

C_1-C_4 alkyl;

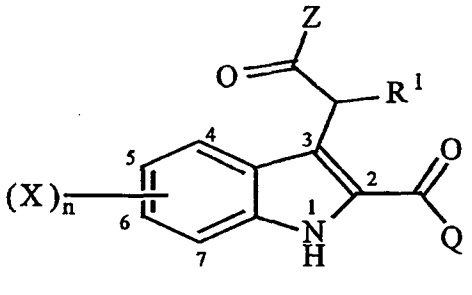
phenyl optionally substituted with one to three substituent(s) wherein said substituents are independently selected from halo, C_1-C_4 alkyl, hydroxy, C_1-C_4 alkoxy, amino, N-(C_1-C_4 alkyl)amino and N, N-di(C_1-C_4 alkyl)amino;

or R^1 and R^2 can form, together with the carbon atom to which they are attached, a C_3- C_7 cycloalkyl ring;

m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

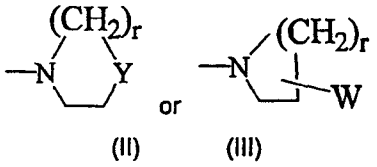
(d) a compound of the formula:



(XL)

or the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the variables of formula XL are as defined as follows;

Z is OH, C1-6 alkoxy, $-NR^2R^3$ or a group of the formula (II) or (III):



(II) (III)

wherein r is 1, 2, 3 or 4, Y is a direct bond, O, S or NR4, and W is OH or $-NR^2R^3$;

Q is selected from the following:

(a) phenyl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from

(a-1) halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino, CN, HO-(C_{1-4}) alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetyl, -COOH, -C(O)O-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylamino and C_{3-7} cycloalkyl,

(a-2) aryl or -O-(CH2)n-aryl, and the aryl or aryl moiety being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(a-3) 5-membered monocyclic aromatic group optionally substitued with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(a-4) 6-membered monocyclic aromatic group optionally substitued with one, two or three substituents independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino and CN,

(b) a 6-membered monocyclic aromatic group containing one, two, three or four nitrogen atom(s), and said monocyclic aromatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the above group (a-1), (a-2), (a-3) and (a-4),

(c) a 5-membered monocyclic aromatic group containing one heteroatom selected from O, S and N and optionally containing one, two or three nitrogen atom(s) in addition to said heteroatom, and said monocyclic aromatic group being optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the above group (a-1), (a-2), (a-3) and (a-4);

(d) C_{3-7} cycloalkyl optionally substituted with one or two substituents independently selected from OH, C_{1-4} alkyl, halo and halo-substituted C_{1-4} alkyl; and

(e) a benzo-fuzed heterocycle optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group (a-1);

R1 is hydrogen, C_{1-4} alkyl or halo;

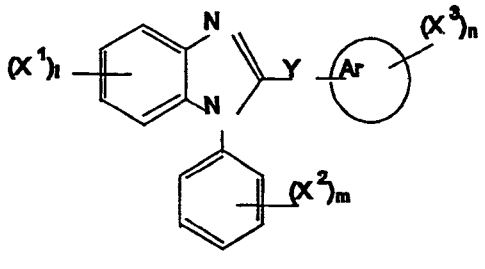
R2 and R3 are independently H, OH, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkyl substituted with halo, OH, C_{1-4} alkoxy, NH_2 or CN;

R4 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

X is independently selected from halo, C_{1-4} alkyl, halo-substituted C_{1-4} alkyl, OH, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, NO_2, NH_2, di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino, CN, HO-(C_{1-4}) alkyl, C_{1-4} alkoxy-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, -$NH_2S(O)_2NR^2NR^3$, acetyl, -COOH, -C(O)O-C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulfonylamino and C_{3-7} cycloalkyl; and

n is 0, 1, 2, 3 or 4; or

(e) a compound of the formula:



(L)

and the pharmaceutically acceptable salts thereof wherein the compounds of formula L are defined as follows;

Ar is phenyl, C_{3-8} cycloalkyl, C_{4-8} cycloalkenyl or heteroaryl which is connected to Y through a carbon atom, the heteroaryl being selected from pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrrolyl, furyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, isooxazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, triazolyl and tetrazolyl;

X1 is H, halo, C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy-substituted C_{1-4} alkyl, (C_{1-4})alkoxy(C_{1-4})alkyl, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino, amino C_{1-4} alkyl, (C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkyl, di(C_{1-4})alkylamino(C_{1-4})alkyl, C_{1-4} alkanoylamino, di(C_{1-4})alkanoylamino, (C_{1-4})alkyl(C_{1-4} alkanoyl)amino, C_{1-4} alkylsulfonylamino, C_{1-4} alkanoyl, carboxyl, (C_{1-4})alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, (C_{1-4})alkylaminocarbonyl, di(C_{1-4})alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, mercapto, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C_{1-4} alkylaminosulfonyl or di(C_{1-4})alkylaminosulfonyl;

X2 and X3 are independently C_{1-4} alkyl, halo, halo-substituted C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, mercapto, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkanoyl, carboxyl, (C_{1-4})alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C_{1-4} alkylaminocarbonyl, di(C_{1-4})alkylaminocarbonyl, cyano, nitro, amino, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino or C_{1-4} alkylsulfonylamino;

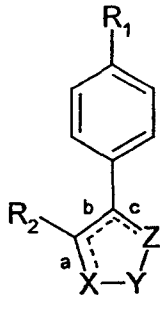
Y is -CR1=CR2- or -C≡C-, wherein R^1 and R^2 are independently H, methyl, ethyl or halo;

l is 0, 1, 2, 3 or 4; and

m and n are independently 0, 1, 2 or 3,

with the proviso that when Ar is phenyl; and l, m and n are 0, Y is not -CH=CH-; and when Ar is phenyl; l and m are 0; n is 1; and Y is -CH=CH-, X3 is not C1-$_4$ alkoxy attached to the 2- position of Ar, nor amino, C1-$_4$ alkylamino or di(C1-$_4$)alkylamino attached at the 4-position of Ar; or

(f) a compound of the formula



(LX)

or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein:

X-Y-Z- is selected from the group consisting of -C(O)-O-CR^5(R^5)- when side b is a double bond, and sides a and c are single bonds; and

R^1 is selected from the group consisting of

(g) $S(O)_2CH_3$,

(h) $S(O)_2NH_2$,

R^2 is selected from the group consisting of

(m) C_{1-6}alkyl,

(n) C_3, C_4, C_5, C_6 and C_7, cycloalkyl,

(o) Heteroaryl

(p) Benzoheteroaryl

(e) Mono- or di-substituted phenyl wherein the substituent is selected from the group consisting of

(40)hydrogen,

(41)halo,

(42)C_{1-6}alkoxy,

(43)C_{1-6}alkylthio,

(44)CN,

(45)CF_3,

(46)C_{1-6}alkyl,

(47)N_3,

(48)-CO_2H,

(49)-CO_2-C_{1-4}alkyl,

(50)-$C(R^5)(R^6)$-OH,

(51)-$C(R^5)(R^6)$-O-C_{1-4}alkyl, and

(52)-C_{1-6}alkyl-CO_2R^5;

R^5, R^5 and R^6 are each independently selected from the group consisting of

(g) hydrogen,

(h) C_{1-6})alkyl,

or R^5 and R^6 together with the carbon to which they are attached from a saturated monocyclic carbon ring is 3, 4, 5, 6 or 7 atoms;

in amounts that render the combination of such three active agents effective in the treatment of migraine.

7. A method according to claim 5, wherein the $5HT_1$ receptor agonist is selected from eletriptan, rizatriptan, zolmitriptan sumatriptan and naratriptan.

8. A method according to claim 5, wherein the cyclooxygenase-2 inhibitor is Vioxx.

9. A method according to claim 5, wherein the cyclooxygenase-2 inhibitor is selected from the group consisting of:

ethyl (2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetate;

(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;

(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetic acid, sodium salt;

[6-chloro-2-(2-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(3-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(4-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(3-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

methyl [6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

[6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(3-fluorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(4-fluorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[2-(3-bromobenzoyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[2-(4-bromobenzoyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(3-trifluoromethylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(4-trifluoromethylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[6-chloro-2-(3,4-dichlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

(2-benzoyl-4-chloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;

[5-chloro-2-(3-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[5-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[5-chloro-2-(3-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

[2-(4-chlorobenzoyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(3-chlorobenzoyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[5-methoxy-2-(3-methylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
(2-benzoyl-7-chloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
(2-benzoyl-4,5-dichloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
(2-benzoyl-4,6-dichloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
(2-benzoyl-5,6-dichloro-1H-indol-3-yl)acetic acid;
dl-2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)propanoic acid;
less polar antipode, 2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)propanoic acid;
more polar antipode, 2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)propanoic acid;
[6-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(5-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(pyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[5-chloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(6-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(6-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(thiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(thiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl (2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetate;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N,N-dimethylacetamide;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N-methylacetamide;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)acetamide;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N-methoxy-N-methylacetamide;
2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-1-piperidino-1-ethanone;
2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-1-(4-methyl-1-piperazinyl)-1-ethanone;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N-(2-cyanoethyl)acetamide;
(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-N-(2-hydroxyethyl)acetamide;
2-(2-benzoyl-6-chloro-1H-indol-3-yl)-1-morpholino-1-ethanone;
[2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2-furylcarbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(cyclohexanecarbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

[6-chloro-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-isopropylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-isopropylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-isopropylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-isopropylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-propylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-propylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-propylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-propylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-tert-butylpyridine-2-carbonyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-tert-butylpyridine-2-carbonyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-tert-butylpyridine-2-carbonyl)-5-chloro-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-tert-butylpyridine-2-carbonyl)-5-chloro-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(3-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(3-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(6-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(6-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(5-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(5-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-[5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(5-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(5-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(5-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(5-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-chloropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(pyridine-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(pyridine-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(pyridine-4-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(pyridine-4-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;

methyl [6-chloro-2-[4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-[4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-[4-(hydroxymethyl)pyridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(3,4-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(3,4-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-methoxypyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-methoxypyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-methoxypyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-methoxypyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3,5-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-ethyl-3-fluoropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-ethyl-3-fluoropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-ethyl-3-fluoropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-ethoxy-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-chloro-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-chloro-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(3-chloro-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(3-chloro-4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4,6-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4,6-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4,6-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4,6-dimethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5,6-dichloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5,6-dichloro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-methyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-methyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-fluoro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-fluoro-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-methoxy-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-methoxy-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-methoxy-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

[6-methoxy-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-ethyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-ethyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-ethyl-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-ethyl-2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-ethyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-ethyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-isopropyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-isopropyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-6-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-6-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-tert-butyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-tert-butyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-methyl-2-pyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-methyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-methyl-2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-ethylpyridine-2-carbonyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl (2-benzoyl-1H-indol-3-yl)acetate;
(2-benzoyl-1H-indol-3-yl)acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-6-methyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-6-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-methyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-methoxy-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetate;
[6-methoxy-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetic acid;
[2-(4-chlorobenzoyl)-6-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-ethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-ethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-isopropyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-isopropyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;

methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-trifluoromethyl-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [2-(4-chlorobenzoyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl] acetate;
[2-(4-chlorobenzoyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(2-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(2-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-benzyloxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-benzyloxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-hydroxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(3-hydroxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-benzoxybenzyloyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-benzyloxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-hydroxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-hydroxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-isopropoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-isopropoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-phenylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-phenylbenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-trifluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-trifluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-trifluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-trifluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-methoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-nitrobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-nitrobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[(4-methylsulfonyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[(4-methylsulfonyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(methylsulfonylamino)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(methylsulfonylamino)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2,4-dichlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-chloro-3-fluorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-chloro-3-fluorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-cyanobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

methyl [6-chloro-2-[4-bromobenzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
methyl [6-chloro-2-[4-(2-thienyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(2-thienyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(2-furyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(2-furyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(3-pyridyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(3-pyridyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[4-(2-thiazolyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[4-(2-thiazolyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(3-bromobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
methyl [6-chloro-2-[3-(2-furyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[3-(2-furyl)benzoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl dl-2-[6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]propionate;
dl-2-[2-(4-chlorobenzoyl)-6-chloro-1H-indol-3-yl]propionic acid;
methyl [5-chloro-2-(isoquinoline-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(isoquinoline-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(isoquinoline-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(isoquinoline-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(5-methylisoxazole-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(5-methylisoxazole-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(5-methylisoxazole-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(5-methylisoxazole-3-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-chloro-2-(5-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-chloro-2-(5-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(5-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-(5-methylthiazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2-thienyl)carbonylindol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-furoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-furoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-[3-methoxymethyl-2-furoyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-chloro-2-[3-methoxymethyl-2-furoyl]-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(1-methylimidazole-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetate;

282-287

February 15, 2000

This is to inform you that the document requested in your order dated 02-04-2000 is a true reproduction of the official office record copy of that document:

60141715 CERTIFIED PATENT APP AS FILED-PSF 17

PAGE 119 MISSING

☑ The enclosed Patent Application as Filed is a reproduction of the application as originally filed and has been recorded using high quality scanning or microfilm equipment. Copies of page/papers that were not scannable have not been included, nor have pages/papers received after the original filing date. Copies of these pages/papers may be ordered separately.

☐ The enclosed document is a reproduction of the best available source of the official office record copy of that document.

If you have any questions or need additional information, please contact our Customer Service Department.

Mailing Address:
U.S. Patent and Trademark Office
Office of Public Records, Customer Service
Crystal Gateway 4, Suite 300
Washington DC 20231

Delivery Address:
U.S. Patent and Trademark Office
Office of Public Records, Customer Service
1213 Jefferson Davis Highway, Suite 300
Arlington VA 22202

For faster processing of new orders, please specify as appropriate:
Box 9 (Copy Sales) for Uncertified copies, or Box 10 for Certified copies of PTO Documents

Voice: (703) 308-9726 Fax: (703) 308-7048 E-Mail: PTCS@USPTO.GOV or Certdiv@USPTO.GOV

Ref:PS 207524

[6-chloro-2-(4-ethyl-3-fluoropyridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2-nitrobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2,4-dimethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(4-difuluoromethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[6-chloro-2-(2,5-dimethoxybenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [5-acetyl-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetate;
[5-acetyl-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-chloro-2-(4-chlorobenzoyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl]acetate;
methyl [6-fluoro-2-(4-methylpridine-2-carbonyl]-1H-indol-3-yl]acetate;
[6-fluoro-2-(4-methylpridine-2-carbonyl)-1H-indol-3-yl]acetic acid;
methyl [6-fluoro-2-(4-chlorobenzoyl)-1H-indol-3-yl] acetate;
[6-fluoro-2-(4-chlorobenzoyl) -1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-methylthio-1H-indol-3-yl]acetic acid;
[2-(4-methylpyridine-2-carbonyl)-5-methylthio-1H-indol-3-yl]acetic acid, and a salt thereof.

10. A method according to claim 5, wherein the $5HT_1$ receptor agonist, caffeine, and the cyclooxygenase-2 inhibitor are administered separately according to a dose regimen that renders the combination of the separately administered active agents effective in the treatment of migraine.

11. A method according to claim 5, wherein the $5HT_1$ receptor agonist, caffeine, and the cyclooxygenase-2 inhibitor are administered together according to a dose regimen that renders the combination of the administered active agents effective in the treatment of migraine.

12. A method according to claim 5, wherein the $5HT_1$ receptor agonist is administered in an amount from about .05 mg to about 100 mg per day, caffeine is administered in an amount from about 15 mg to about 200 mg per day, and the cyclooxygenase-2 inhibitor is administered in an amount from about 10 mg to about 300 mg per day.

COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE

Abstract

The present invention relates to a method of treating migraine in a mammal, including a human, by administering to the mammal a $5HT_1$ receptor agonist in combination with caffeine and a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor. It also relates to pharmaceutical compositions containing a pharmaceutically acceptable carrier, a $5HT_1$ receptor agonist with caffeine and a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor.

TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE MIGRAÑA

La presente invención se refiere a un método para tratar la migraña en un animal mamífero, incluyendo un ser humano, administrando al animal mamífero un agonista del receptor $5HT_1$ y cafeína en combinación con un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2). También se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agonista del receptor $5HT_1$ y un inhibidor de COX-2. Ejemplos de agonistas de receptores $5HT_1$ son los agonistas de uno o más de los receptores $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{1C}$, $5HT_{1D}$, $5HT_{1E}$ y $5HT_{1F}$.

El uso combinado de agonistas de $5HT_1$ (v.g., eletriptano, rizatriptano, naratriptano, sumatriptano, zolmitriptano), cafeína y un inhibidor de COX-2 para el tratamiento agudo de migraña ofrece mayor eficacia que las terapias utilizadas actualmente.

El tratamiento sintomático ayuda a aliviar el dolor asociado con la migraña. El tratamiento abortivo afecta a la patofisiología de la migraña y disminuye muchos de los síntomas de la migraña, incluidos dolor, náuseas, fotofobia y fonofobia.

Se ha indicado que los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) ayudan en el tratamiento sintomático del dolor de cabeza migrañoso. Se espera que su combinación con el tratamiento abortivo de los agonistas $5HT_1$ proporcione un efecto adicional al uso de cualquiera de dichos tratamientos a solas.

Los inhibidores de COX-2 han evolucionado a partir de los AINES y es de esperar que tengan eficacia similar con seguridad y tolerabilidad adicionales. Al inhibir selectivamente la isoenzima COX-2 asociada con la inflamación y el dolor, sería de esperar que los inhibidores de COX-2 disminuyeran el dolor migrañoso con poco o ningún efecto sobre la isoenzima COX-1. Esta isoenzima mantiene los entornos gastrointestinal y renal. Se piensa que el efecto de los AINES sobre la isoenzima COX-1 es responsable de la alta incidencia de fenómenos adversos gastrointestinales y renales asociados al tratamiento con AINES. Por lo tanto, el uso de los inhibidores de COX-2 es ventajoso con su seguridad y tolerabilidad adicionales.

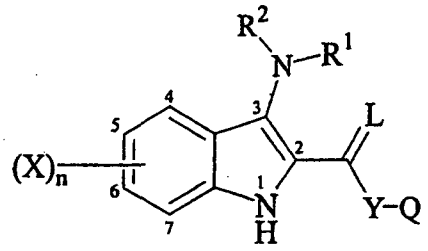
Se ha encontrado que la cafeína es un coadyuvante analgésico para numerosas condiciones, incluidas el dolor de cabeza y otros dolores (véase Laska y col., JAMA, Vol. 252, 1.711-1.718 (1984), que se incorpora aquí íntegramente

como referencia).

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de migraña en un animal mamífero, incluido un ser humano, que comprenden un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cafeína con

(a) un compuesto de la fórmula:



(I)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; R^2 es $C(=L')R^3$ o SO_2R^4; **Y** es un enlace directo o alquileno C_{1-4}; **L** y **L'** son independientemente oxígeno o azufre;

Q se selecciona entre lo siguiente:

(Q-a) alquilo C_{1-6},

(Q-b) alquilo C_{1-4} sustituido con halo,

(Q-c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, hidroxi y halo,

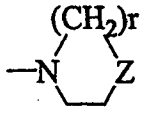
(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, nitro, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, SO_2N(alquilo $C_{1-4})_2$, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o

tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5, y

(Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5;

R^3 es $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ o un grupo de fórmula:



;

Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR^5;

R^4 es alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-OH, $-NR^7R^8$, fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} sustituido con halo;

R^5 es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

R^6 es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y nitro;

R^7 y **R^8** se seleccionan independientemente entre lo siguiente:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-

amino y di-(alquil C_{1-4})-amino,

(c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4},

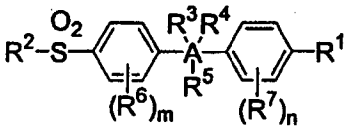
(d) alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, y

(f) alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y CN;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4} tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y CN;

m es 0, 1 ó 2; **n** es 0, 1, 2 ó 3; y **r** es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:



(XX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XX se definen como sigue:

A es un heterociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, o un carbociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, en el que el 4-(sulfonil)-fenilo y el fenilo 4-sustituido en la fórmula (I) están unidos a átomos anulares del Anillo A adyacente a cada uno de los otros;

R^1 es arilo o heteroarilo, estando el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4} carbonilo, hidroxi, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando **A** es pirazol, R^1 sea heteroarilo;

R^2 es alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino o amino;

R^3, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo

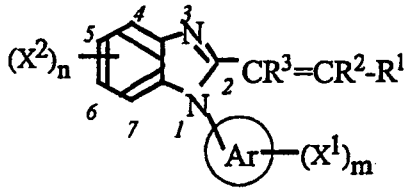
C_{1-4} sustituido con halo, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4}, ciano, nitro, ciano-alquilo C_{1-4}, carboxi, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo C_{1-4}, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxi-alquilo C_{1-4}, morfolino-carbonilo, alcoxi C_{1-4}-aminocarbonilo o alquil C_{1-4}-carbonilamino; o dos de **R^3**, **R^4** y **R^5** se toman junto con los átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7 miembros;

R^6 y **R^7** son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, hidroxil-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, hidroxi, amino-alquilo C_{1-4} y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-4}; y

m y **n** son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando **A** contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de **R^3**, **R^4** o **R^5** está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:



(XXX)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XXX se definen como sigue:

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y estando conectado dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del bencimidazol a través de un átomo de carbono del anillo de heteroarilo;

X^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi

C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo;

X^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo;

R^1 se selecciona entre

hidrógeno;

alquilo C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

cicloalquenilo C_{4-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-

amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo; y

heteroarilo seleccionado entre

un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo; o

un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y

estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre $\mathbf{X^1}$;

$\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno;

halo;

alquilo C_{1-4};

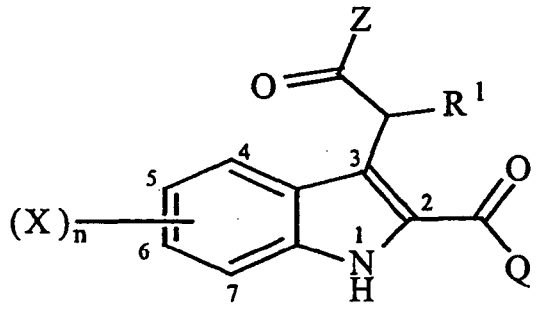
fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

o $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^2}$ pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de cicloalquilo C_{3-7};

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

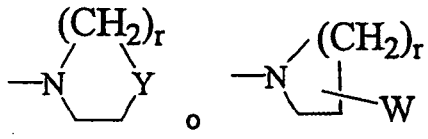
(d) un compuesto de fórmula:



(XL)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que las variables de la fórmula XL son las definidas a continuación:

Z es OH, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o un grupo de fórmula (II) o (III):



(II) (III)

donde **r** es 1, 2, 3 ó 4, **Y** es un enlace directo, O, S o NR_4, y **W** es OH o $-NR^2R^3$;

Q se selecciona entre lo siguiente:

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

(a-1) halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonil-amino y cicloalquilo C_{3-7},

(a-2) arilo u $-O-(CH_2)_n$-arilo, estando opcionalmente sustituido el arilo o el resto arilo con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi

C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,

(c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;

(d) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C_{1-4}, halo y alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y

(e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo (a-1);

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

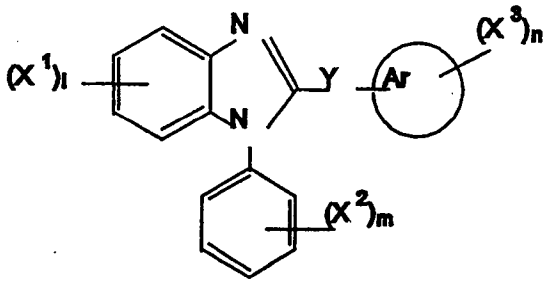
R^2 y R^3 son independientemente H, OH, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, NH_2 o CN;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7}; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(e) un compuesto de la fórmula:



(L)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde los compuestos de fórmula L se definen como sigue:

Ar es fenilo, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8} o heteroarilo que está conectado a **Y** a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

X^1 es H, halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, amino-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, di-alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, alcanoil C_{1-4}-amino, di-alcanoil C_{1-4}-amino, alquil C_{1-4}-alcanoil C_{1-4}-amino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4}-alquil-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4}-aminosulfonilo o di-alquil C_{1-4}-aminosulfonilo;

X^2 y X^3 son independientemente alquilo C_{1-4}, halo, alquilo C_{1-4} sustituido

con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, ciano, nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino;

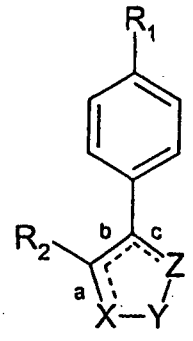
Y es $-CR^1=CR^2-$ o $-C\equiv C-$, donde $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^2}$ son independientemente H, metilo, etilo o halo;

l es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m y **n** son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que cuando **Ar** es fenilo; y **l, m** y **n** son 0, **Y** no sea $-CH=CH-$; y cuando **Ar** es fenilo; **l** y **m** son cero; **n** es 1; e **Y** es $-CH=CH-$, $\mathbf{X^3}$ no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4}-amino o di-alquil C_{1-4}-amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula



(LX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que:

X-Y-Z- se selecciona del grupo formado por $-C(O)-O-CR^5(R^5)-$ cuando el lado b es un doble enlace, y los lados a y c son enlaces sencillos; y

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo formado por

(a) $S(O)_2CH_3$,

(b) $S(O)_2NH_2$,

$\mathbf{R^2}$ se selecciona del grupo formado por

(a) alquilo C_{1-6},

(b) cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7,

(c) heteroarilo

(d) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono- o di-sustituido, en que el sustituyente se selecciona del

grupo formado por

(1) hidrógeno,

(2) halo,

(3) alcoxi C_{1-6},

(4) alquil C_{1-6}-tio,

(5) CN,

(6) CF_3,

(7) alquilo C_{1-6},

(8) N_3,

(9) $-CO_2H$,

(10) $-CO_2$-alquilo C_{1-4},

(11) $-C(R^5)(R^6)$-OH,

(12) $-C(R^5)(R^6)$-O-alquilo C_{1-4}, y

(13) -alquil C_{1-6}-CO_2R^5;

$\mathbf{R^5}$, $\mathbf{R^5}$ y $\mathbf{R^6}$ se seleccionan en cada caso independientemente del grupo formado por

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C_{1-6},

o $\mathbf{R^5}$ y $\mathbf{R^6}$ junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de carbonos monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En el sentido aquí utilizado, "halo" es fluoro, cloro, bromo o yodo.

En el sentido aquí utilizado, la expresión "alquilo C_{1-4}" significa radicales saturados de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, incluidos, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "propilo" es n-propilo e isopropilo.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "butilo" es n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "alcoxi" es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "alquiltio" es metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "di-(alquil C_{1-4})-amino" es

dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, N-metil-N-etilamino, N-metil-N-propilamino, N-metil-N-butilamino, N-etil-N-propilamino, y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "alquil C_{1-4}-amino" es metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "HO-alquilo C_{1-4}" es hidroximetilo, hidroxietilo (v.g. 1-hidroxietilo y 2-hidroxietilo), hidroxipropilo (v.g., 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 3-hidroxipropilo).

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}" es metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo y similares.

En el sentido aquí utilizado, la expresión "alquilo sustituido con halo" se refiere a un radical alquilo como se ha descrito anteriormente sustituido con uno o más halógenos, incluidos, pero sin limitarse a ellos, clorometilo, diclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-tricloroetilo, y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "alcoxi sustituido con halo" es clorometoxi, diclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-tricloroetoxi y similares.

En el sentido aquí utilizado, la expresión "cicloalquilo C_{3-7}" significa radicales carbocíclicos, de 3 a 7 átomos de carbono, incluidos, pero sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de "arilo" es fenilo y naftilo.

En el sentido aquí utilizado, un grupo aromático monocíclico de 5 miembros habitualmente tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N en el anillo. Además de dicho heteroátomo, el grupo aromático monocíclico puede tener opcionalmente hasta tres átomos de N en el anillo. Por ejemplo, el grupo aromático monocíclico de 5 miembros incluye tienilo, furilo, tiazolilo (v.g., 1,3-tiazolilo, 1,2-tiazolilo), imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (v.g., 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo, isoxazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (v.g., 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (v.g. 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (v.g. 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo) y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de un grupo aromático monocíclico de 6 miembros incluye piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo (v.g., 1,3,5-triazinilo), tetrazinilo y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de heterociclo benzo-condensado

incluye quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, quinazolinilo, ftalazinilo y similares.

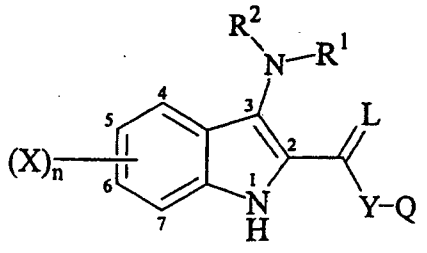
En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de (etil)(etoxi)piridilo incluye 3-etoxi-4-etil-2-piridilo, 4-etoxi-3-etil-2-piridilo y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de (cloro)(etil)piridilo incluye 3-cloro-4-etil-2-piridilo, 4-cloro-3-etil-2-piridilo y similares.

En el sentido aquí utilizado, un ejemplo de (fluoro)(etil)fenilo incluye 3-fluoro-4-etil-2-piridilo, 4-fluoro-3-etil-2-piridilo y similares.

Esta invención también se refiere a un método para tratar migraña en un animal mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de una composición farmacéutica que comprende un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y cafeína; con

(a) un compuesto de la fórmula:



(I)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; R^2 es $C(=L')R^3$ o SO_2R^4; **Y** es un enlace directo o alquileno C_{1-4}; **L** y **L'** son independientemente oxígeno o azufre;

Q se selecciona entre lo siguiente:

(Q-a) alquilo C_{1-6},

(Q-b) alquilo C_{1-4} sustituido con halo,

(Q-c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, hidroxi y halo,

(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente

entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, nitro, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, SO_2N-(alquilo C_{1-4})$_2$, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5, y

(Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5;

R^3 es $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ o un grupo de fórmula:

;

Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR^5;

R^4 es alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-OH, $-NR^7R^8$, fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} sustituido con halo;

R^5 es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

R^6 es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independiente-

mente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y nitro;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre lo siguiente:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino y di-(alquil C_{1-4})-amino,

(c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4},

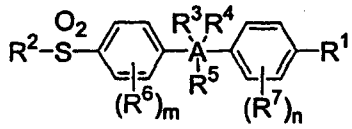
(d) alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, y

(f) alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y CN;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4} tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y CN;

m es 0, 1 ó 2; **n** es 0, 1, 2 ó 3; y **r** es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:



(XX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XX se definen como sigue:

A es un heterociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, o un carbociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, en el que el 4-(sulfonil)-fenilo y el fenilo 4-sustituido en la fórmula (I) están unidos a átomos anulares del Anillo A adyacente a cada uno de los otros;

R^1 es arilo o heteroarilo, estando el arilo o heteroarilo opcionalmente

sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4} carbonilo, hidroxi, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando **A** es pirazol, R^1 sea heteroarilo;

R^2 es alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino o amino;

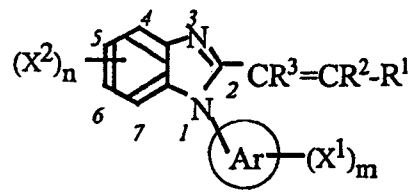
R^3, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4}, ciano, nitro, ciano-alquilo C_{1-4}, carboxi, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo C_{1-4}, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxi-alquilo C_{1-4}, morfolino-carbonilo, alcoxi C_{1-4}-aminocarbonilo o alquil C_{1-4}-carbonilamino; o dos de R^3, R^4 y R^5 se toman junto con los átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7 miembros;

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, hidroxil-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, hidroxi, amino-alquilo C_{1-4} y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-4}; y

m y **n** son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando **A** contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de R^3, R^4 o R^5 está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:



(XXX)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XXX se definen como sigue:

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene

opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y estando conectado dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del bencimidazol a través de un átomo de carbono del anillo de heteroarilo;

X^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo;

X^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo;

R^1 se selecciona entre

hidrógeno;

alquilo C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

cicloalquenilo C_{4-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes,

en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo; y

heteroarilo seleccionado entre

un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo; o

un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y

estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre $\mathbf{X^1}$;

$\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno;

halo;

alquilo C_{1-4};

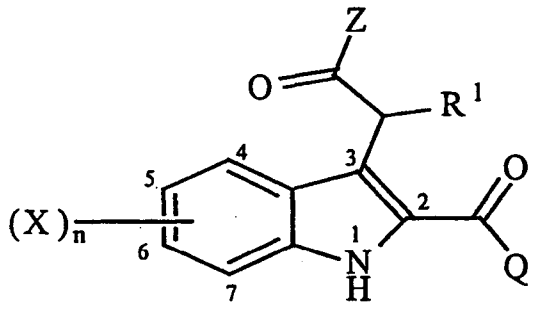
fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

o $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^2}$ pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de cicloalquilo C_{3-7};

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

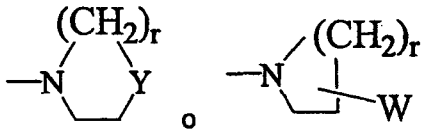
(d) un compuesto de fórmula:



(XL)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que las variables de la fórmula XL son las definidas a continuación:

Z es OH, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o un grupo de fórmula (II) o (III):



(II) (III)

donde **r** es 1, 2, 3 ó 4, **Y** es un enlace directo, O, S o NR_4, y **W** es OH o $-NR^2R^3$;

Q se selecciona entre lo siguiente:

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

(a-1) halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonil-amino y cicloalquilo C_{3-7},

(a-2) arilo u $-O-(CH_2)_n$-arilo, estando opcionalmente sustituido el arilo o el resto arilo con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi

C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,

(c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;

(d) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C_{1-4}, halo y alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y

(e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo (a-1);

$\mathbf{R^1}$ es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

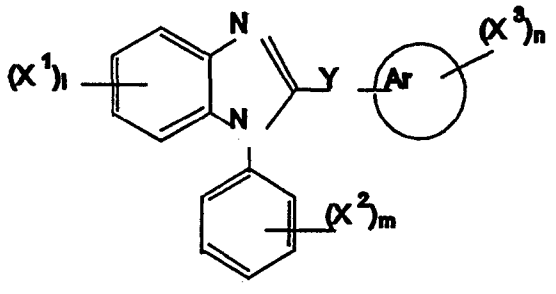
$\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ son independientemente H, OH, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, NH_2 o CN;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonil-amino y cicloalquilo C_{3-7}; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(e) un compuesto de la fórmula:



(L)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde los compuestos de fórmula L se definen como sigue:

Ar es fenilo, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8} o heteroarilo que está conectado a **Y** a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

X^1 es H, halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, amino-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, di-alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, alcanoil C_{1-4}-amino, di-alcanoil C_{1-4}-amino, alquil C_{1-4}-alcanoil C_{1-4}-amino, alquil C_{1-4}-sulfonil-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4}-alquil-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4}-aminosulfonilo o di-alquil C_{1-4}-aminosulfonilo;

X^2 y X^3 son independientemente alquilo C_{1-4}, halo, alquilo C_{1-4} sustituido

con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, ciano, nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino;

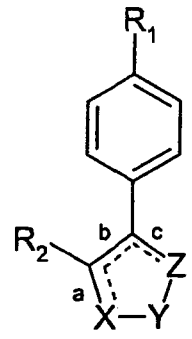
Y es $-CR^1=CR^2-$ o $-C\equiv C-$, donde $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^2}$ son independientemente H, metilo, etilo o halo;

l es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m y **n** son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que cuando **Ar** es fenilo; y **l, m** y **n** son 0, **Y** no sea $-CH=CH-$; y cuando **Ar** es fenilo; l y **m** son cero; **n** es 1; e **Y** es $-CH=CH-$, $\mathbf{X^3}$ no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4}-amino o di-alquil C_{1-4}-amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula



(LX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que:

X-Y-Z- se selecciona del grupo formado por $-C(O)-O-CR^5(R^5)-$ cuando el lado b es un doble enlace, y los lados a y c son enlaces sencillos; y

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo formado por

(c) $S(O)_2CH_3$,

(d) $S(O)_2NH_2$,

$\mathbf{R^2}$ se selecciona del grupo formado por

(e) alquilo C_{1-6},

(f) cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7,

(g) heteroarilo

(h) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono- o di-sustituido, en que el sustituyente se selecciona del

grupo formado por

(14) hidrógeno,

(15) halo,

(16) alcoxi C_{1-6},

(17) alquil C_{1-6}-tio,

(18) CN,

(19) CF_3,

(20) alquilo C_{1-6},

(21) N_3,

(22) $-CO_2H$,

(23) $-CO_2$-alquilo C_{1-4},

(24) $-C(R^5)(R^6)$-OH,

(25) $-C(R^5)(R^6)$-O-alquilo C_{1-4}, y

(26) -alquil C_{1-6}-CO_2R^5;

R^5, R^5 y R^6 se seleccionan en cada caso independientemente del grupo formado por

(c) hidrógeno,

(d) alquilo C_{1-6},

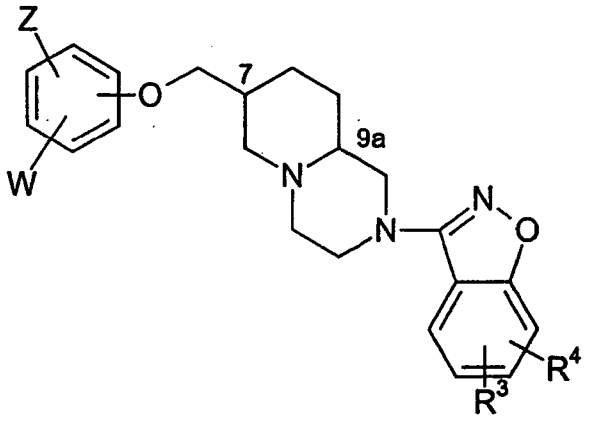
o R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de carbonos monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz para tratar migraña.

Esta invención también se refiere a un método para tratar migraña en un animal mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho animal mamífero un agonista del receptor $5HT_1$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cafeína y un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2) en cantidades que hagan eficaz la combinación de estos tres ingredientes activos en el tratamiento o la prevención de migraña.

Las realizaciones preferidas de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de migraña y métodos para tratar migraña, como se ha descrito anteriormente, en el que el agonista del receptor $5HT_1$ se selecciona entre eletriptano, naratriptano, rizatriptano, sumatriptano, almotriptano, avitriptano, frovatriptano, alniditano, zolmitriptano, LY 334370, LY 306258, BMS-180048 y BMS-181885.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de migraña y métodos para tratar migraña, como se ha descrito anteriormente, en el que el agonista del receptor $5HT_1$ es un compuesto de fórmula



(I)

en la que **R^3**, **R^4** y **Z** se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, halo (v.g., cloro, fluoro, bromo o yodo), alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, y alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, en que cada uno de los restos alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor;

W es -CH_2-O-alquilo C_{1-6}, en que el resto alquilo puede ser lineal o ramificado;

o **W** es -$CH_2NR^1R^2$, en que **R^1** y **R^2** se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} lineal o ramificado;

o **R^1** y **R^2**, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico de cuatro miembros, saturado, o un anillo monocíclico de cinco a siete miembros, no aromático, saturado o insaturado, o un anillo bicíclico de siete a diez miembros, no aromático, saturado o insaturado, que puede contener opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno de NR^1R^2, donde dichos heteroátomos se seleccionan independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y donde uno a tres de los átomos de carbono del anillo, o uno de los átomos del nitrógeno del anillo, pueden estar opcional e independientemente sustituidos con alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, alquil C_{1-3} lineal o ramificado-cicloalquilo C_{3-7}, hidroxi, amino, ciano, halo, aril-(alquilo C_{1-3} lineal o ramificado) o

farmacológicas de ciertos agonistas de $5HT_1$ mencionados anteriormente, que se emplean en realizaciones preferidas de esta invención: Robert y col., Cephalagia 18(6): 406, Julio/Agosto 1998; Marathe y col., Biopharm. Drug Dispos. 19(6): 381-94, Septiembre 1998; Saxena y col., Eur. J. Pharmacol. 351(3): 329-39, 26 de Junio de 1998; Goldstein y col., Cephalagia 18(6): 410, Julio/Agosto 1998; Buchan y col., Cephalagia 18(6): 410, Julio/Agosto 1998; Block y col., Cephalagia 18(6): 409-10, Julio/Agosto 1998; y Sheftell y col. Cephalagia 18(6): 403-4, Julio/Agosto 1998; Perry y col., Drugs (Nueva Zelanda) 55(6):889-922, Junio 1998; Bomhof y col., Cephalagia (Noruega) 18(1):33-7, Enero 1998; Klasson y col., Headaches (Estados Unidos) 37(10): 640-5, Nov./Dic. 1997; Goldstein y col., Cephalagia (Noruega) 16(7): 497-502, Noviembre 1996; Parsons y col., J. Cardiovasc. Pharmacol. (Estados Unidos) 32(2): 220-4, Agosto 1998; y Schoenen J., Curr. Opin. Neurol. 10(3): 237-43, Junio 1997. Estas citas bibliográficas se incorporan aquí íntegramente como referencias.

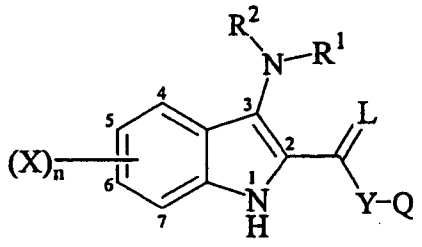
Las siguientes patentes y solicitudes de patentes ilustran inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) que se pueden utilizar, en combinación con un agonista de $5HT_1$ y cafeína, en las composiciones farmacéuticas y los métodos de esta invención, y se refieren a los métodos para su preparación: Patente de EE.UU. 5.817.700, expedida el 6 de Octubre de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO97/28121, publicada el 7 de Agosto de 1997; Patente de EE.UU. 5.767.291, expedida el 16 de Junio de 1998; Patente de EE.UU. 5.436.265, expedida el 25 de Julio de 1995; Patente de EE.UU. 5.474.995, expedida el 12 de Diciembre de 1995; Patente de EE.UU. 5.536.752, expedida el 16 de Julio de 1996; Patente de EE.UU. 5.550.142, expedida el 27 de Agosto de 1996; Patente de EE.UU. 5.604.260, expedida el 18 de Febrero de 1997; Patente de EE.UU. 5.698.584, expedida el 16 de Diciembre de 1997; Patente de EE.UU. 5.710.140, expedida el 20 de Enero de 1998; Patente de EE.UU. 5.840.746, expedida el 24 de Noviembre de 1998; Solicitud de Patente Británica 986430, presentada el 25 de Marzo de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO97/28120, publicado el 7 de Agosto de 1997; Solicitud de Patente Británica 9800689, presentada el 14 de Enero de 1998; Solicitud de Patente Británica 9800688, presentada el 14 de Enero de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO94/14977, publicada el 7 de Julio de 1994; Solicitud de Patente Internacional WO98/43966, publicada el 8 de Octubre de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/03484, publicada el 29 de Enero de 1998; Solicitud de Patente

Internacional WO98/41516, publicada el 24 de Septiembre de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/41511, publicada el 24 de Septiembre de 1998; Solicitud de Patente Británica 2.319.032, expedida el 13 de Mayo de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO96/37467, publicada el 28 de Noviembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/37469, publicada el 28 de Noviembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/36623, publicada el 21 de Noviembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO98/00416, publicada el 8 de Enero de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO97/44027, publicada el 27 de Noviembre de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/44028, publicada el 27 de Noviembre de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO 96/23786, publicada el 8 de Agosto de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO97/40012, publicada el 30 de Octubre de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO96/19469, publicada el 27 de Junio de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO97/36863, publicada el 9 de Octubre de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/14691, publicada el 24 de Abril de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/11701, publicada el 3 de Abril de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO96/13483, publicada el 9 de Mayo de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/37468, publicada el 28 de Noviembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/06840, publicada el 7 de Marzo de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO94/26731, publicada el 24 de Noviembre de 1994; Solicitud de Patente Internacional WO94/20480, publicada el 15 de Septiembre de 1994; Patente de EE.UU. 5.006.549, expedida el 9 de Abril de 1991; Patente de EE.UU. 4.800.211, expedida el 24 de Enero de 1989; Patente de EE.UU. 4.782.080, expedida el 1 de Noviembre de 1988; Patente de EE.UU. 4.720.503, expedida el 19 de Enero de 1988; Patente de EE.UU. 4.760.086, expedida el 26 de Julio de 1988; Patente de EE.UU. 5.068.248, expedida el 26 de Noviembre de 1991; Patente de EE.UU. 5.859.257, expedida el 12 de Enero de 1999; Solicitud de Patente Internacional WO98/47509, publicada el 29 de Octubre de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/47890, publicada el 29 de Octubre de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/43648, publicada el 8 de Octubre de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/25896, publicada el 18 de Junio de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/22101, publicada el 28 de Mayo de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/16227, publicada el 23 de Abril de 1998; Solicitud de Patente Internacional WO98/06708, publicada el 19 de Febrero de 1998; Solicitud

de Patente Internacional WO97/38986, publicada el 23 de Octubre de 1997; Patente de EE.UU. 5.663.180, expedida el 2 de Septiembre de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/29776, publicada el 21 de Agosto de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/29775, publicada el 21 de Agosto de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/29774, publicada el 21 de Agosto de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/27181, publicada el 31 de Julio de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO95/11883, publicada el 4 de Mayo de 1995; Solicitud de Patente Internacional WO97/14679, publicada el 24 de Abril de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO97/11704, publicada el 3 de Abril de 1997; Solicitud de Patente Internacional WO96/41645, publicada el 27 de Diciembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/41626, publicada el 27 de Diciembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/41625, publicada el 27 de Diciembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/38442, publicada el 5 de Diciembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/38418, publicada el 5 de Diciembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/36617, publicada el 21 de Noviembre de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/24585, publicada el 15 de Agosto de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/24584, publicada el 15 de Agosto de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/16934, publicada el 6 de Junio de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/03385, publicada el 8 de Febrero de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/12703, publicada el 2 de Mayo de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/09304, publicada el 28 de Marzo de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/09293, publicada el 28 de Marzo de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/03392, publicada el 8 de Febrero de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/03388, publicada el 8 de Febrero de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/03387, publicada el 8 de Febrero de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/02515, publicada el 1 de Febrero de 1996; Solicitud de Patente Internacional WO96/02486, publicada el 1 de Febrero de 1996; Patente de EE.UU. 5.476.944, expedida el 19 de Diciembre de 1995; Solicitud de Patente Internacional WO95/30652, publicada el 16 de Noviembre de 1995; Patente de EE.UU. 5.451.604, publicada el 19 de Septiembre de 1995; Solicitud de Patente Internacional WO95/21817, publicada el 17 de Agosto de 1995; Solicitud de Patente Internacional WO95/21197, publicada el 10 de Agosto de 1995; Solicitud de Patente Internacional WO95/15315, publicada el 8 de Junio de 1995; Patente de EE.UU. 5.504.215, expedida el 2 de Abril de 1996; Patente de

EE.UU. 5.508.426, expedida el 16 de Abril de 1996; Patente de EE.UU. 5.516.907, expedida el 14 de Mayo de 1996; Patente de EE.UU. 5.521.207, expedida el 28 de Mayo de 1998; Patente de EE.UU. 5.753.688, expedida el 19 de Mayo de 1998; Patente de EE.UU. 5.760.068, expedida el 2 de Junio de 1998; Patente de EE.UU. 5.420.343, expedida el 30 de Mayo de 1995; Solicitud de Patente Internacional WO95/30656, publicada el 16 de Noviembre de 1995; Patente de EE.UU. 5.393.790, expedida el 28 de Febrero de 1995; y Solicitud de Patente Internacional WO94/27980, publicada el 8 de Febrero de 1994. Las patentes y solicitudes de patentes anteriores se incorporan aquí íntegramente como referencias.

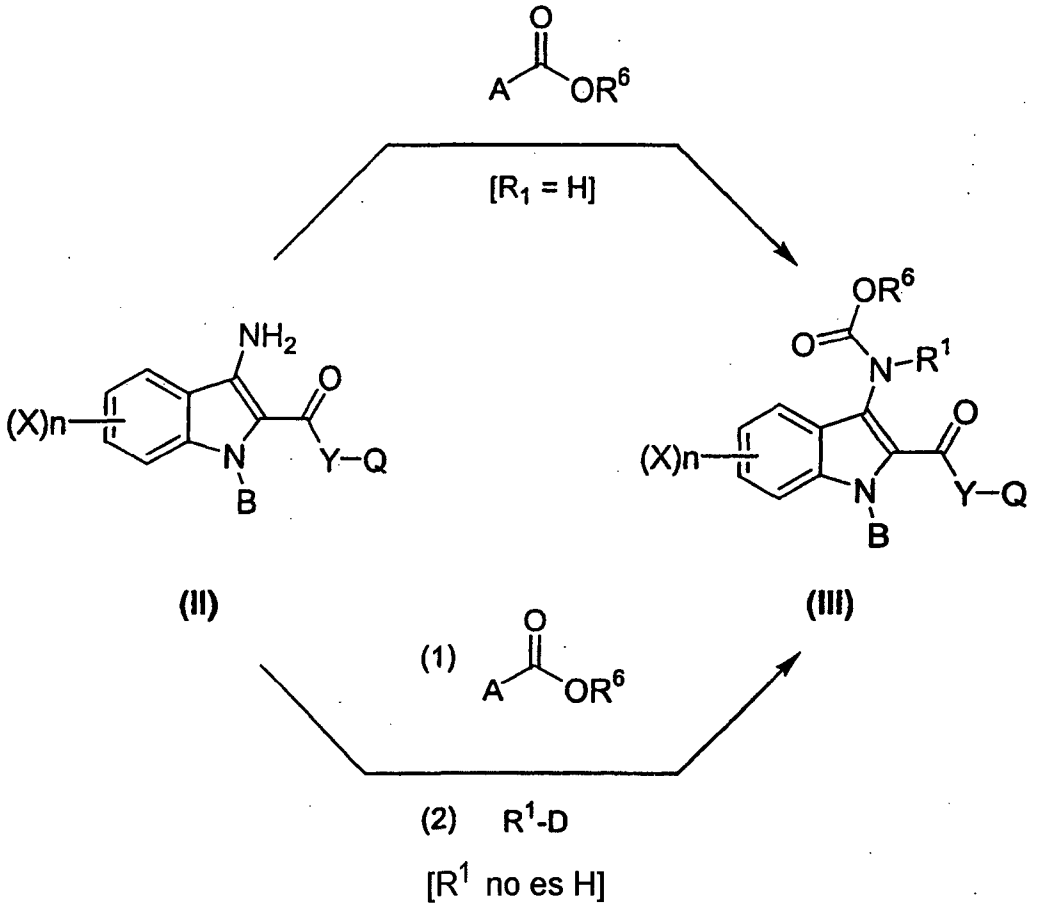
Un compuesto de fórmula general (I) se puede preparar por cualquier procedimiento de síntesis aplicable a compuestos de estructura relacionada, conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos que se describen aquí en lo sucesivo son ilustrativos de la invención en la que, salvo indicación específica en contrario, **L, Q, X, Y, R^1, R^2** y **n** son como se han definido aquí anteriormente.



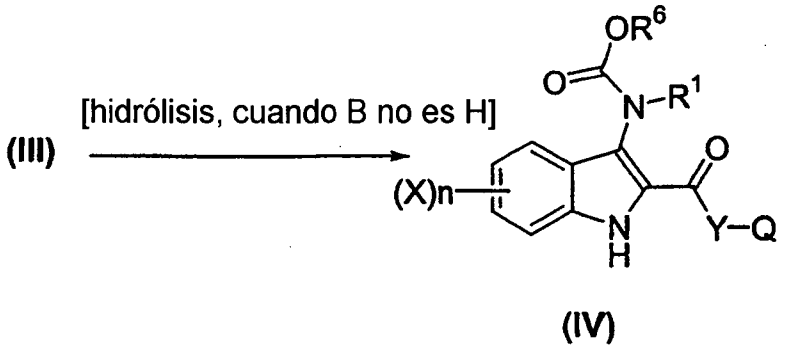
(I)

En una realización, un compuesto de fórmula (IV) se prepara de acuerdo con las etapas de reacción representadas en el Esquema 1.

MÉTODO A



MÉTODO B



(IV)

ESQUEMA 1

En el Esquema 1, **B** es hidrógeno o un grupo protector adecuado, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo, fenilsulfonilo o p-toluenosulfonilo, o similares. El grupo R^1, R^6, **X**, **Y**, **Q** y **n** son como se han definido aquí en lo que antecede.

Por ejemplo, en el Método A o en la Etapa 1 del Método B, un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $R^6OC(O)$-A, en la que **A** se define de manera que el compuesto de fórmula $R^6OC(O)$-A sea, por ejemplo, un cloruro de ácido carboxílico, un ácido carboxílico, un éster de ácido carboxílico, un anhídrido de ácido carboxílico, o similares. En el presente ejemplo, cuando un compuesto de fórmula $R^6OC(O)$-A es, por ejemplo, un cloruro de ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico, los agentes reaccionantes se pueden calentar juntos en ausencia o presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, 1,2-dicloroetano, o similares. Preferiblemente, la reacción se efectúa en presencia de una base. Una base preferida se selecciona entre, pero sin limitarse a ellas, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, o mezclas de ellos. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 150°C, pero si es necesario se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. Los tiempos de reacción son, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

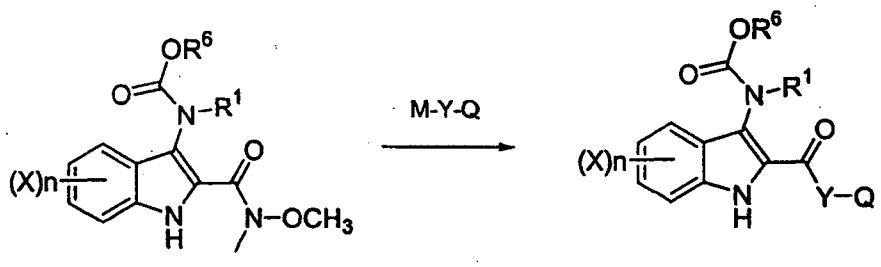
Alternativamente, cuando un compuesto de fórmula $R^6OC(O)$-A es, por ejemplo, un ácido carboxílico, la amida intermedia obtenida a partir de, o bien el Método A, o la Etapa 1 del Método B, puede prepararse fácilmente tratando el ácido carboxílico requerido con un compuesto de fórmula (II) en presencia de un reactivo

de acoplamiento tal como, pero sin limitarse a ellos, 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), N,N'-diciclohexilcarbodiimidazol (DCC), carbonildiimidazol, éter dietílico de ácido cianofosfónico, o similares. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetona, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano o piridina. O, por ejemplo, en condiciones de reacción de tipo Mitsunobu. Un reactivo condensante adecuado en la reacción de Mitsunobu es un azodicarboxilato de di-alquilo C_{1-4} en presencia de una triarilfosfina, por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo en presencia de trifenilfosfina. Los disolventes de elección inertes a la reacción incluyen tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilformamida, benceno, tolueno, o similares. Preferiblemente, la temperatura de reacción está en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, v.g., 0 a 100°C, pero si es necesario se pueden adoptar temperaturas más bajas o más altas. Los tiempos de reacción son, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más largos o más cortos.

En la Etapa 2 del Método B, la amida intermedia (el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido aquí anteriormente) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R^1-D donde **D** se selecciona a partir de un grupo desplazable adecuado, por ejemplo, un grupo halo o sulfoniloxi, por ejemplo, un grupo fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi. Preferiblemente, la presente reacción se efectúa en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como, pero sin limitarse a ella, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano o piridina. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -100 a 250°C, habitualmente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

Cuando el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido aquí anteriormente, el grupo B se puede eliminar por diversos procedimientos clásicos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, véase "Protection of the Amino Group", in *Protective Groups in Organic Synthesis,* 2ª edición T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Ed. John Wiley and Sons, Inc. 1991, págs. 309-405).

Un compuesto de fórmula (IV) también se puede preparar de acuerdo con la etapa de reacción representada en el Esquema 2.



(V) (IV)

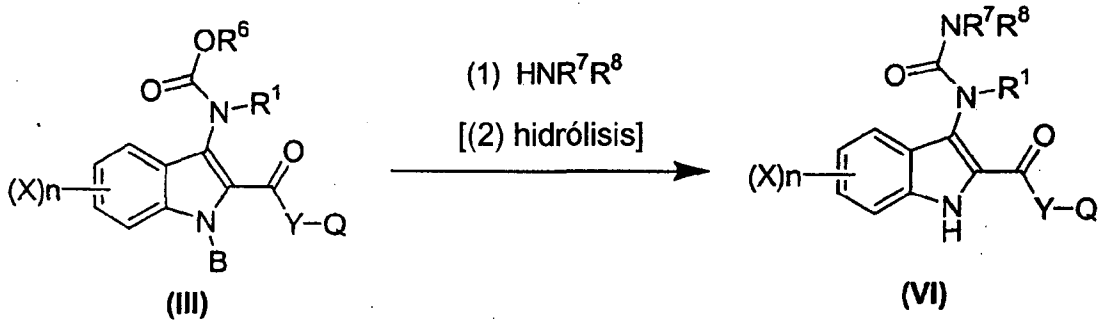
ESQUEMA 2

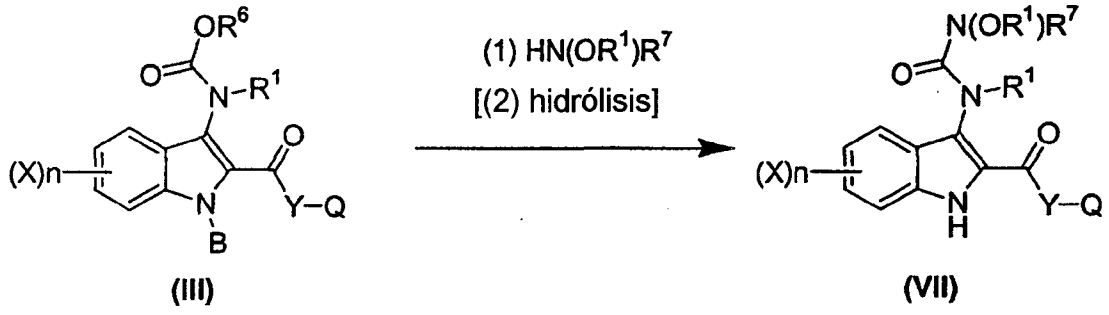
En el Esquema 2, **X**, **Y**, **Q**, R^1, R^6 y **n** son como se han definido aquí en lo que antecede. El compuesto de fórmula (V) (amida) se utiliza con fines ilustrativos exclusivamente y no pretende limitar el alcance de la presente invención. Así, por ejemplo, un compuesto de fórmula (V) se trata con un compuesto de fórmula M-Y-Q en un disolvente inerte a la reacción. En un compuesto de fórmula M-Y-Q, **M** se define de manera que el compuesto de fórmula M-Y-Q sea, por ejemplo, el correspondiente reactivo de Grignard o de metal alcalino, por ejemplo, **M** puede ser cloruro de magnesio (Q-Y-MgCl), bromuro de magnesio (Q-Y-MgBr) o yoduro de magnesio (Q-Y-MgI), litio (Q-Y-Li), potasio (Q-Y-K) o sodio (Q-Y-Na). Los reactivos adecuados de Grignard o metal alcalino se pueden preparar directamente, *in situ*, antes de utilizarlos a partir de los materiales de partida apropiados por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, benceno, tolueno, hexano o ciclohexano, o mezclas de ellos. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -100 a 150°C, habitualmente en el intervalo de -70°C a la temperatura de reflujo del

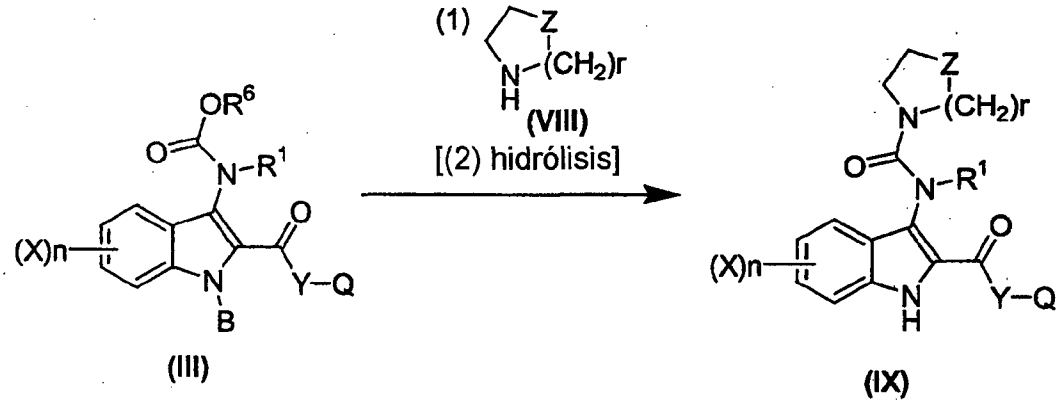
disolvente, preferiblemente de -40°C a temperatura ambiente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

El compuesto de fórmula (V) es fácilmente accesible por métodos sintéticos convencionales conocidos por los expertos en la técnica y que se describen adecuadamente dentro de los ejemplos no limitantes adjuntos.

En otra realización, se preparan compuestos de fórmula (VI), compuestos de fórmula (VII) y compuestos de fórmula (IX), en las que R^1, R^6, R^7, R^8, **X**, **Y**, **Q**, **n** y **r** son como se han definido aquí en lo que antecede, **B** es un grupo protector adecuado como se ha definido aquí en lo que antecede, de acuerdo con las etapas de reacción representadas en el Esquema 3.







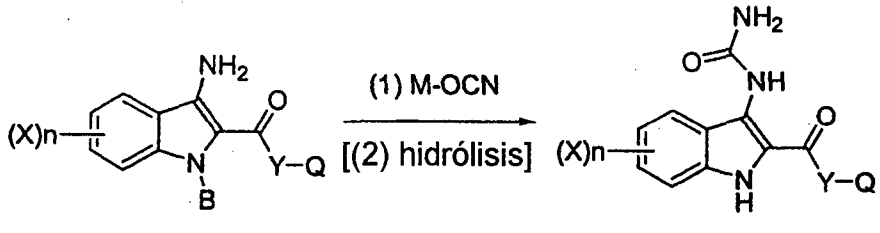
ESQUEMA 3

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula HNR^7R^8, un compuesto de fórmula $HN(OR^1)R^7$, o un compuesto de fórmula (VIII). Los agentes reaccionantes se pueden calentar juntos en ausencia o presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, 1,2-dicloroetano, diclorometano, acetonitrilo, dioxano, N,N-dimetilformamida, o similares. Si es necesario, la reacción se efectúa en presencia de una base. Una base preferida se selecciona entre, pero sin limitarse

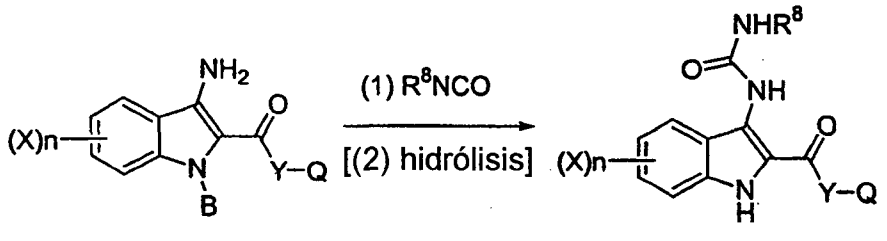
a ellas, un hidróxido o carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano o mezclas de ellos. Por lo general, las temperaturas de reacción están en el intervalo de -100 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 150°C, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. Los tiempos de reacción, en general, son de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

Cuando el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido aquí anteriormente, si es necesario, el grupo B se puede eliminar por diversos procedimientos clásicos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, véase "Protection of the Amino Group", in *Protective Groups in Organic Synthesis,* 2ª edición T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Ed. John Wiley and Sons, Inc. 1991, págs. 309-405).

En otra realización, se preparan compuestos de fórmula (X) y compuestos de fórmula (XI), en las que **R^8, X, Y, Q** y **n** son como se han definido aquí en lo que antecede, **B** es un grupo protector adecuado como se ha definido aquí en lo que antecede, de acuerdo con las etapas de reacción representadas en el Esquema 4.



(II) (X)



(II) (XI)

ESQUEMA 4

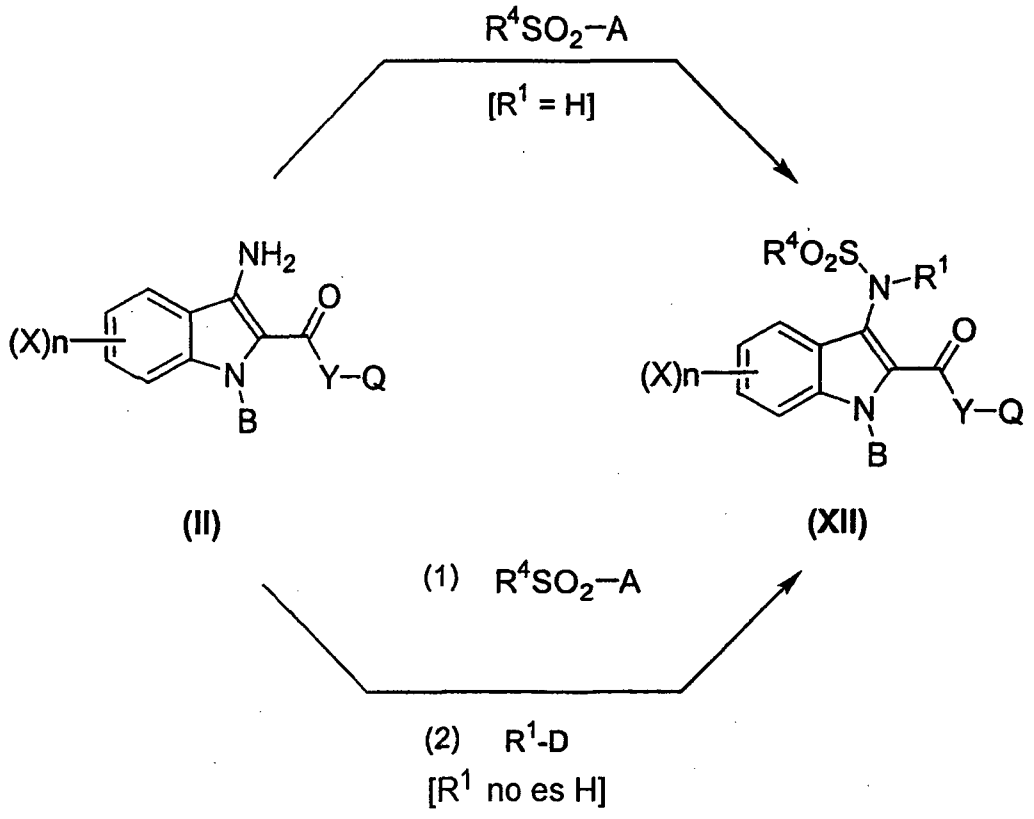
Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula M-OCN, o un compuesto de fórmula R^8NCO. En un compuesto de fórmula M-OCN, **M** se define de manera que el compuesto de fórmula M-OCN sea, por ejemplo, el correspondiente reactivo de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo, **M** puede ser sodio o potasio.

Los agentes reaccionantes se pueden calentar juntos en ausencia o presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, 1,2-dicloroetano, diclorometano, o similares. En general, las temperaturas de reacción están en el intervalo de -100 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 150°C, pero si es necesario se pueden emplear temperaturas de reacción más bajas o más altas. Los tiempos de reacción son, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

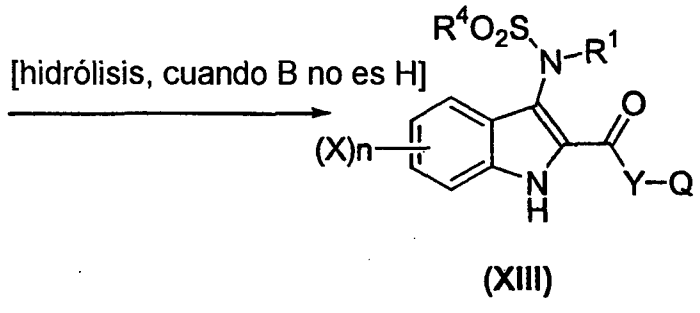
Cuando el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido aquí anteriormente, si es necesario, el grupo B se puede eliminar por diversos procedimientos clásicos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, véase "Protection of the Amino Group", in *Protective Groups in Organic Synthesis,* 2ª edición T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Ed. John Wiley and Sons, Inc. 1991, págs. 309-405).

En otra realización, se prepara un compuesto de fórmula (XIII) de acuerdo con las etapas de reacción representadas en el Esquema 5.

MÉTODO A



MÉTODO B



ESQUEMA 5

En el Esquema 5, **B** es hidrógeno o un grupo protector adecuado, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), o benciloxicarbonilo, o similares. El grupo **Q**, **X**, **R^1** y **n** son como se han definido aquí en lo que antecede.

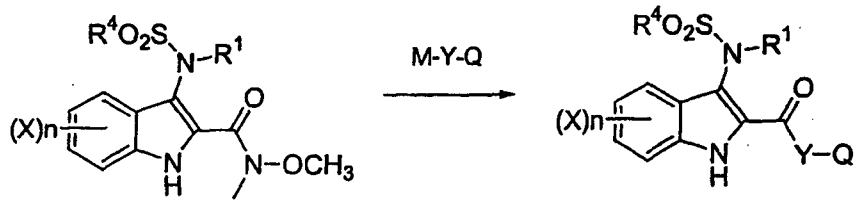
Por ejemplo, en el Método A o en la Etapa 1 del Método B, un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R^4SO_2-A en la que **A** se define de manera que el compuesto de fórmula R^4SO_2-A sea, por ejemplo, un cloruro de ácido sulfónico, un anhídrido de ácido sulfónico, o similares. En el presente ejemplo, cuando un compuesto de fórmula R^4SO_2-A es, por ejemplo, un cloruro de ácido sulfónico, los agentes reaccionantes se pueden calentar juntos en ausencia o presencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, 1,2-dicloroetano, o similares. Preferiblemente, la reacción se efectúa en presencia de una base. Una base preferida se selecciona entre, pero sin limitarse a ellas, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, o una amina tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, o-diclorobenceno, nitrobenceno, piridina, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, o mezclas de ellos. Las temperaturas de reacción generalmente están en el intervalo de -100 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 150°C, pero si es necesario se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. Los tiempos de reacción son, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. En las condiciones de reacción descritas aquí anteriormente, se puede aislar el indol intermedio, o bien como el sulfonilamino-compuesto intermedio monosustituido, o como el sulfonilamino-compuesto intermedio disustituido, o mezclas de ellos, y por tanto se utiliza preferiblemente en la siguiente etapa sin aislamiento.

En la Etapa 2 del Método B, la amida intermedia (el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido aquí anteriormente) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R^1-D donde **D** se selecciona a partir de un grupo desplazable adecuado, por ejemplo, un grupo halo o sulfoniloxi, por ejemplo, un grupo fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi. Preferiblemente, la presente reacción se efectúa en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un alcóxido, carbonato o hidruro de

metal alcalino o alcalinotérreo, tal como, pero sin limitarse a ella, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano o piridina. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -100 a 250°C, habitualmente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

Cuando el grupo B es un grupo protector adecuado como se ha definido aquí anteriormente, el grupo B se puede eliminar por diversos procedimientos clásicos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, véase "Protection of the Amino Group", in *Protective Groups in Organic Synthesis,* 2ª edición T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Ed. John Wiley and Sons, Inc. 1991, págs. 309-405). En estas condiciones de reacción, ocurre simultáneamente la fácil escisión de uno de los grupos sulfonilo del sulfonilamino-compuesto intermedio di-sustituido.

Un compuesto de fórmula (XIII) también se puede preparar de acuerdo con la etapa de reacción representada en el Esquema 6.



(XIV) (XIII)

ESQUEMA 6

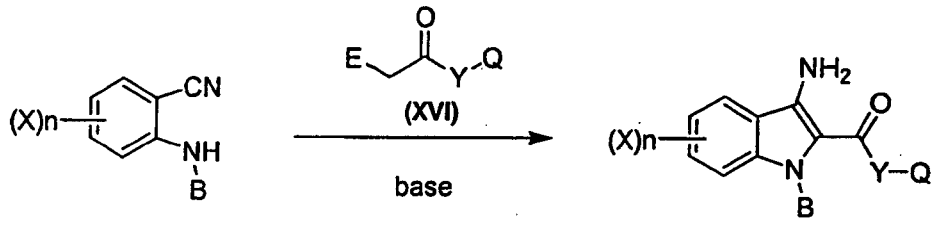
En el Esquema 6, **X**, **Q**, R^1, R^4 y **n** son como se han definido aquí en lo que antecede. El compuesto de fórmula (XIV) (amida) se utiliza con fines ilustrativos exclusivamente y no pretende limitar el alcance de la presente invención. Así, por ejemplo, un compuesto de fórmula (XIV) se trata con un compuesto de fórmula M-Y-Q en un disolvente inerte a la reacción. En un compuesto de fórmula M-Y-Q, **M** se

define de manera que el compuesto de fórmula M-Y-Q sea, por ejemplo, el correspondiente reactivo de Grignard o de metal alcalino, por ejemplo, **M** puede ser cloruro de magnesio (Q-Y-MgCl), bromuro de magnesio (Q-Y-MgBr) o yoduro de magnesio (Q-Y-MgI), litio (Q-Y-Li), potasio (Q-Y-K) o sodio (Q-Y-Na). Los reactivos adecuados de Grignard o metal alcalino se pueden preparar directamente, *in situ*, antes de utilizarlos a partir de los materiales de partida apropiados por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, benceno, tolueno, hexano o ciclohexano, o mezclas de ellos. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -100 a 150°C, habitualmente en el intervalo de -70°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de -40°C a temperatura ambiente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

El compuesto de fórmula (XIV) es fácilmente accesible por métodos sintéticos convencionales conocidos por los expertos en la técnica y que se describen adecuadamente dentro de los ejemplos no limitantes adjuntos.

Un compuesto de fórmula (II) se puede preparar por diversos procedimientos sintéticos conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos que se describen aquí en lo sucesivo son ilustrativos y no pretenden limitar en absoluto el alcance de la invención.

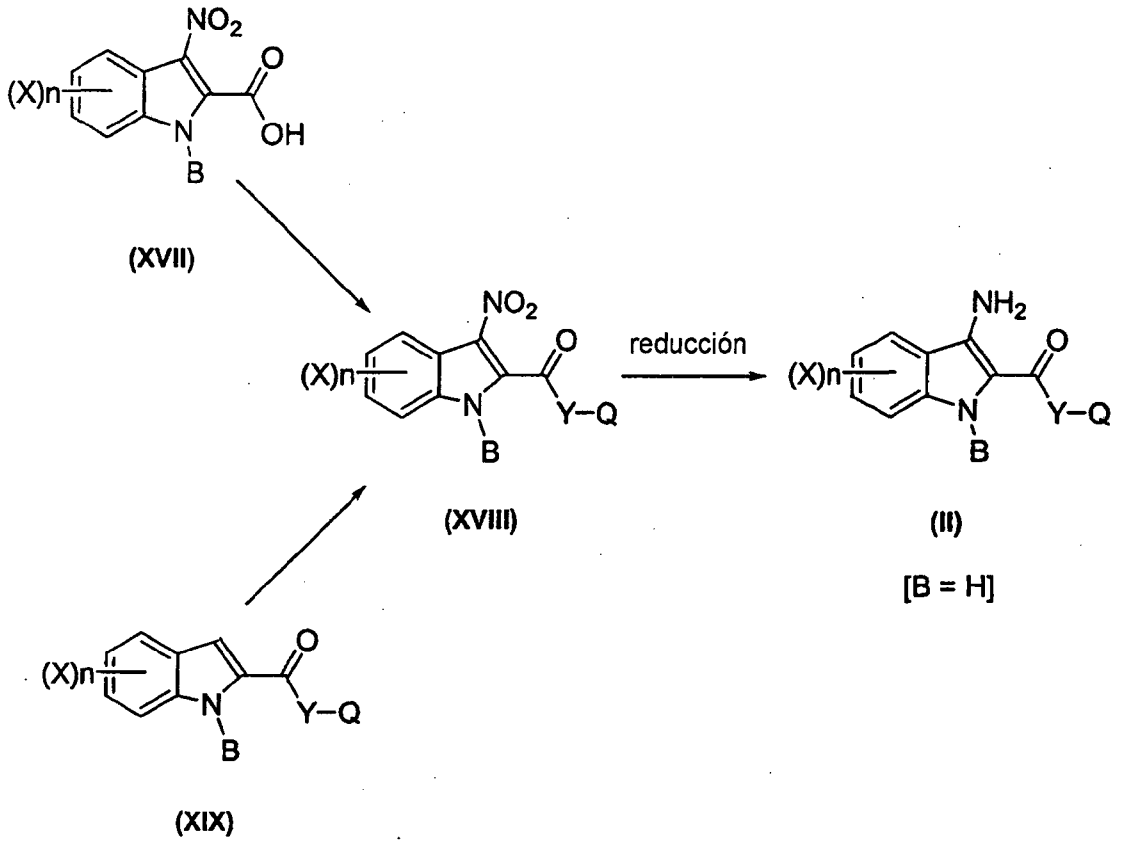
Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II), en el que **B, X, Y, Q** y **n** son como se han definido aquí en lo que antecede, es fácilmente accesible a partir del 2-aminobenzonitrilo (XV) apropiado como se ilustra en el Esquema 7 (por ejemplo, véase, E.E. García, L.E. Benjamin y R. Ian Fryer, *H. Heterocycl. Chem.*, 10, 51 (1973)).



ESQUEMA 7

Así, el 2-aminobenzonitrilo (XV) requerido se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XVI), en la que **Y** y **Q** son como se han definido aqueí en lo que antecede y **E** es halo, preferiblemente, yodo, bromo o cloro, en presencia de una base adecuada. Una base adecuada es, por ejemplo, un alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como, pero sin limitarse a ellos, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano o tetrahidrofurano. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40 a 250°C, habitualmente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más altas o más bajas. El tiempo de reacción es, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 5 horas, sin embargo si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (II), en la que X, Y, Q y n son como se han definido aquí en lo que antecede y B es hidrógeno, se puede preparar de acuerdo con las etapas de reacción representadas en el Esquema 8.



ESQUEMA 8

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar a partir del nitro-compuesto requerido de fórmula (XVIII) por reducción en presencia de un agente reductor adecuado por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, cloruro de estaño (II) en etanol (F. D. Bellamy y K. Ou, *Tetrahedron Lett.*, 25, 839 (1984)), hierro-cloruro de amonio en etanol acuoso (K. Ramadas y N. Srinivassan, *Synth. Commun.*, 22, 3.189 (1992)), o polvo de zinc o hierro en ácido acético (E. Wertheim, *Org. Synth. Coll. Vol. 2*, 160 (1943)), o por hidrogenólisis catalítica. Las catálisis preferidas son, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal o níquel Raney (C. F. H. Allen y J. Vanallan, *Org. Synth. Coll.* Vol. 3, 63 (1955)). El nitro-compuesto de fórmula (XVIII) es fácilmente accesible por métodos sintéticos convencionales conocidos por los expertos en la técnica y que están descritos adecuadamente dentro de los ejemplos no limitantes adjuntos.

El material de partida de las fórmulas en las síntesis generales mencionadas anteriormente puede obtenerse por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. La preparación de tales materiales de partida está descrita

dentro de los ejemplos no limitantes adjuntos que se proporcionan exclusivamente con fines de ilustración. Alternativamente, los materiales de partida requeridos se pueden obtener por procedimientos análogos a los descritos aquí en lo sucesivo, o modificaciones de los mismos.

Los productos que se obtienen en las síntesis generales mencionadas anteriormente e ilustradas en los ejemplos experimentales descritos aquí en lo sucesivo se pueden aislar por métodos clásicos y se pueden purificar por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, tales como destilación, cristalización o técnicas cromatográficas.

Ciertos compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos y son capaces de existir en diversas formas estereoisómeras. La presente invención contempla todos estos estereómeros posibles así como sus formas enantioméricamente puras, racémicas y resueltas, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ciertos compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de adición de ácidos con ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son las que forman sales de adición de ácido no tóxicas, tales como, pero sin limitarse a ellas, las sales de hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato o bisulfato, acetato, benzoato, besilato, citrato, fumarato, glucuronato, hipurato, lactato, tartrato, sacarato, succinato, maleato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, fosfato y pamoato (es decir, 4,4'-metilen-bis-(3-hidroxi-2-naftoato)). Las sales con ácidos, farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar por técnicas convencionales.

Ciertos compuestos de la presente invención son capaces de formar cationes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Los cationes no tóxicos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por técnicas convencionales, por ejemplo, poniendo en contacto dicho compuesto con una cantidad estequiométrica de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino o alcalinotérreo apropiado (sodio, potasio, calcio y magnesio) en agua o un disolvente orgánico apropiado tal como etanol, isopropanol, mezclas de ellos, o similares.

También se incluyen dentro del alcance de esta invención los bioprecursores (también denominados profármacos) de los compuestos de fórmula (I). Un bioprecursor de un compuesto de la fórmula (I) es un derivado químico del mismo que se retroconvierte fácilmente en el compuesto de origen de fórmula (I) en sistemas biológicos. En particular, un bioprecursor de un compuesto de fórmula (I) se

retroconvierte en el compuesto de origen de fórmula (I) después de que el bioprecursor ha sido administrado al sujeto mamífero, por ejemplo un ser humano, y absorbido por su organismo. Cuando los compuestos de fórmula (I) de esta invención pueden formar solvatos tales como hidratos, dichos solvatos están incluidos dentro del alcance de esta invención.

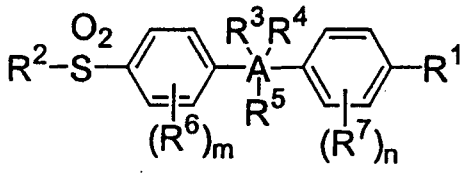
Un ejemplo de profármaco del compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I), en la que la 1ª posición del anillo de indol está sustituida con un grupo seleccionado entre hidroximetilo, -C(O)-alquilo C_{1-4}, -C(O)-(NH_2)CH-(alquilo C_{1-4}), -C(O)-fenilo, -CH_2NHC(O)-arilo, -CH_2-alquil C_{1-4}-O-C(O)-alquilo C_{1-4}, -alquil C_{1-4}-piridilo, -C(O)CH_2NR_2 y -CH_2N-(alquilo C_{1-4})$_2$.

Otro ejemplo de profármaco del compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (I), en la que el grupo carboxilo está sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-4}, -CH_2-alquil C_{1-4}-O-C(O)-alquilo C_{1-4}, -CH_2-alquil C_{1-4}-O-C(O)-N-(alquilo C_{1-4})$_2$, -CH_2C(O)-N-(alquilo C_{1-4})$_2$, -CH_2-alquil C_{1-4}-O-C(O)-O-alquilo C_{1-4}, etil-OH y -CH_2CO_2H.

Los compuestos de fórmula general (XX) se pueden preparar por diversas rutas sintéticas. Los siguientes ejemplos representativos descritos aquí en lo sucesivo son ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención en absoluto. Salvo indicación en contrario, **A**, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 son como se han definido aquí en lo que antecede.

1) Síntesis del Compuesto (XX) por formación del anillo A.

El Compuesto (I) se puede sintetizar por diversos métodos de formación del anillo A.



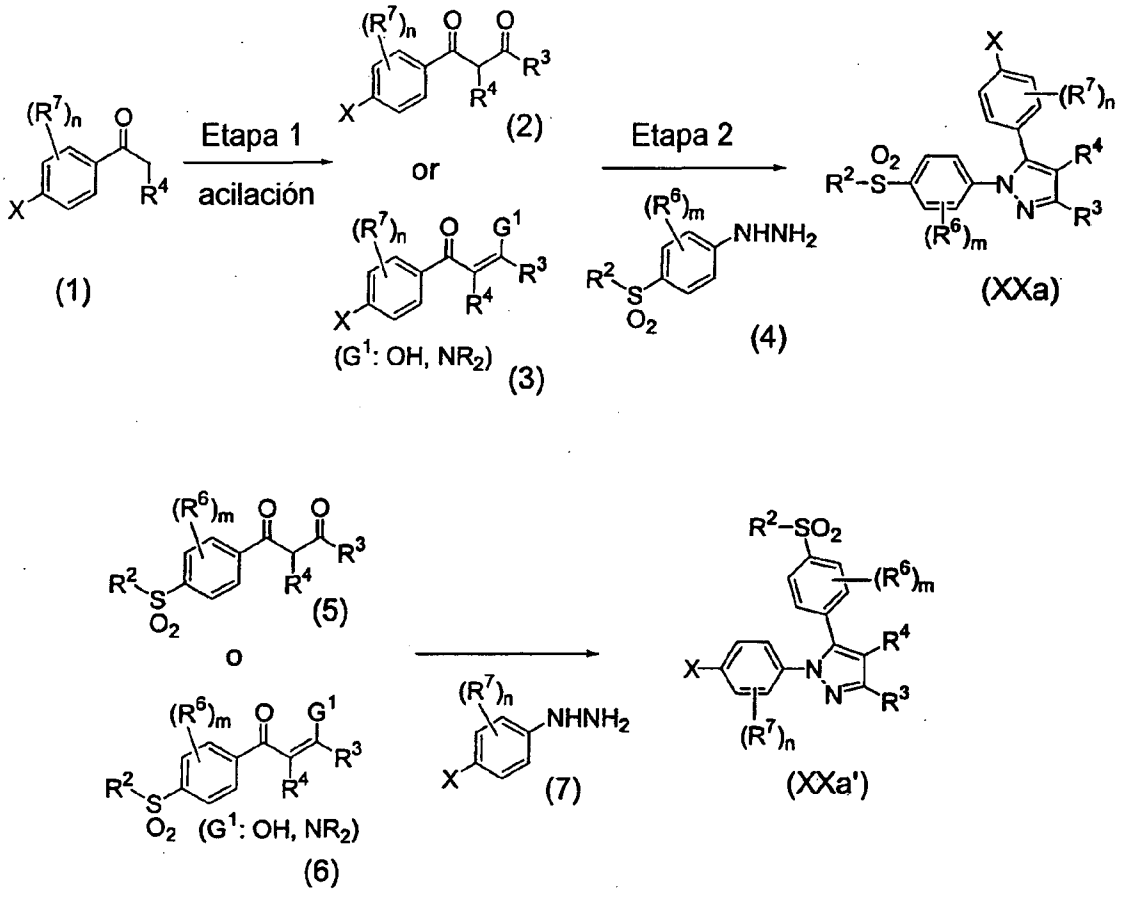
(I)

Pirazol:

Cuando A es un anillo de pirazol, el pirazol (Ia) se puede preparar a partir de una 1,3-dicetona apropiada o sus equivalentes (2 ó 3) y fenilhidrazina (4), como se

indica en el Esquema 9.

ESQUEMA 9



En la Etapa 1, la cetona (1) se trata con una base (v.g., NaOMe, NaH y Me_3Si_2NLi, preferiblemente NaOMe, donde Me representa metilo) y un reactivo acilante (v.g., éster o equivalente de éster tal como acilimidazol, dialquilamida y dialquilacetal), en un disolvente tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, metanol, diclorometano y metil terc-butil éter, para formar la 1,3-dicetona (2) o el equivalente de 1,3-dicetona (3) (**G**^{1} es OH o NR_2: **R** = alquilo C_{1-4}). **X** en el Esquema I es R^1, cloro, bromo u OH.

En la Etapa 2, la 1,3-dicetona (2) o el equivalente de 1,3-dicetona (3) se trata con la sal (tal como hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato y oxalato) o la base libre del derivado de hidrazina (4) en un disolvente prótico anhidro tal como etanol o ácido acético a temperatura de reflujo durante 2 a 20 horas para producir el compuesto de

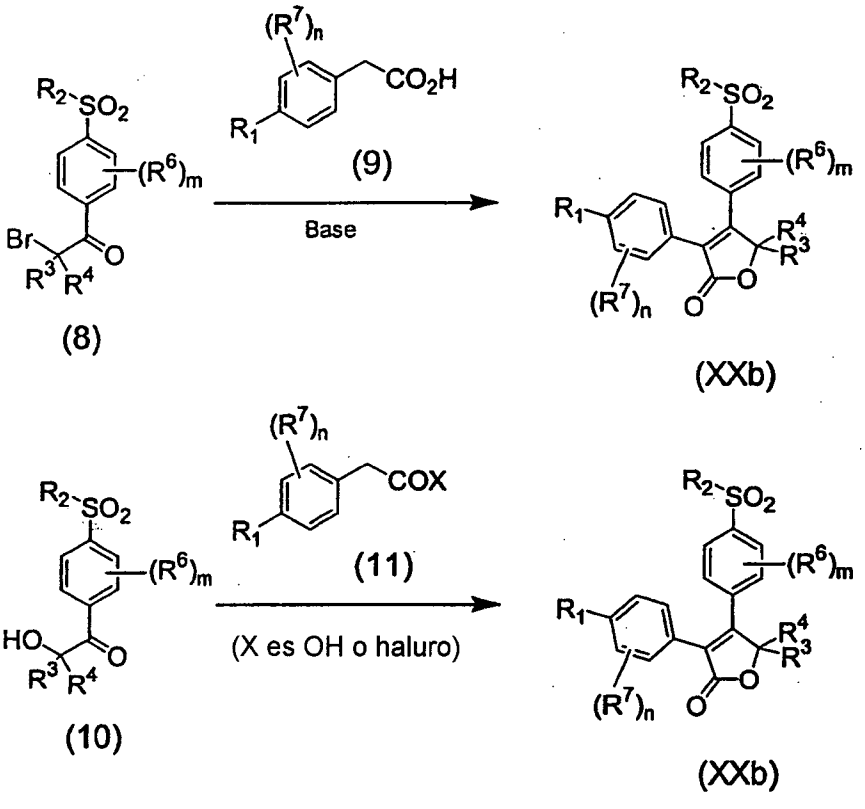
pirazol (XXa).

Los materiales de partida (1), o bien están disponibles en el mercado, o se pueden preparar por el método descrito en *Aust. J. Chem.*, 1977, *30*, 229 y *Heterocycles*, 1990, *31*, 1951 y que se incorporan como referencias. El pirazol regioisomérico (XXa') también se puede preparar a partir de la correspondiente 1,3-dicetona (5) o equivalente de 1,3-dicetona (6) y fenilhidrazina (7), que es bien conocida en la técnica.

Furanona:

La furanona (XXb) se puede preparar a partir de aril-bromometil-cetona (8) y ácido arilacético (9).

ESQUEMA 10



Como se indica en el Esquema 10, una aril-bromometil-cetona apropiadamente sustituida (8) se hace reaccionar con un ácido arilacético apropiadamente sustituido (9) en un disolvente tal como acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetoxietano

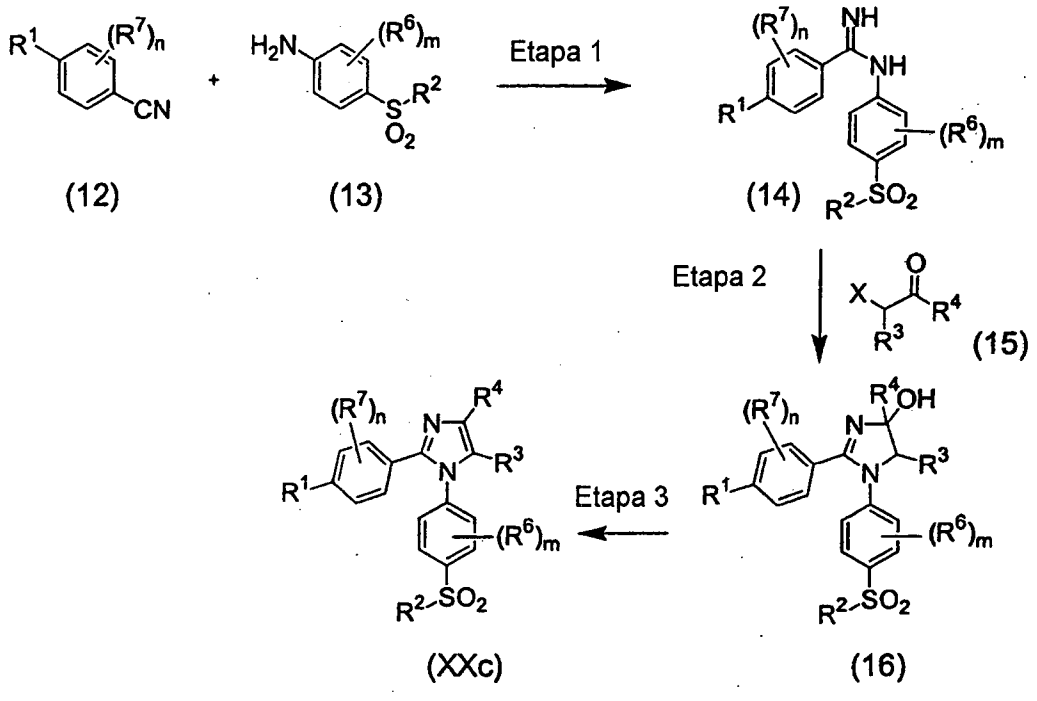
y éter dietílico en presencia de una base tal como trietilamina y diisopropiletilamina y después se trata con 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) para dar la furanona (XXb). La α-bromometilcetona (8) se puede obtener fácilmente por halogenación de la acetofenona correspondiente, que es bien conocida en la técnica.

La furanona (XXb) también se puede preparar por reacción de α-hidroxicetona (10) con (11) (**X** = OH) en presencia de reactivo copulante tal como 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil)-carbodiimida y meto-p-toluenosulfonato, y tratamiento adicional con una base tal como DBU.

Imidazol:

El imidazol (XXc) se puede preparar por reacción de amidina (14) y α-halocetona (15) seguida por deshidratación como se indica en el Esquema 11.

ESQUEMA 11



En la Etapa 1, la reacción del nitrilo sustituido (12) con la fenilamina primaria (13) en presencia de reactivos de alquilaluminio tales como trimetilaluminio, trietilaluminio, cloruro de dietilaluminio o cloruro de dietilaluminio en presencia de disolventes inertes tales como tolueno, benceno y xileno, da la amidina (14).

334

En la Etapa 2, la reacción de la amidina (14) con la α-halocetona (15) (donde X es bromo o cloro) en presencia de una base, tal como bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio y bicarbonato de potasio, o aminas terciarias estéricamente impedidas tales como N,N'-diisopropiletilamina en presencia de disolventes inertes tales como isopropanol, acetona y dimetilformamida a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C durante 30 min a 2 días, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C durante 30 min a 8 horas, da el 4,5-dihidroimidazol (16).

El 4,5-dihidroimidazol (16) obtenido se puede deshidratar en presencia de un catalizador ácido tal como ácido 4-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácidos minerales (tales como ácido clorhídrico) para formar el imidazol 1,2-disustituido (XXc) de esta invención (Etapa 3). Un disolvente adecuado para esta etapa de deshidratación es, v.g., tolueno, xileno o benceno. Un compuesto de fórmula (XXc) en el que R^2 es amino se puede preparar utilizando un compuesto de fórmula (XXc) en el que R^2 es metilo, por ejemplo por el método de Huang (*Tetrahedron Lett.,* 1994, *35*, 7.201.).

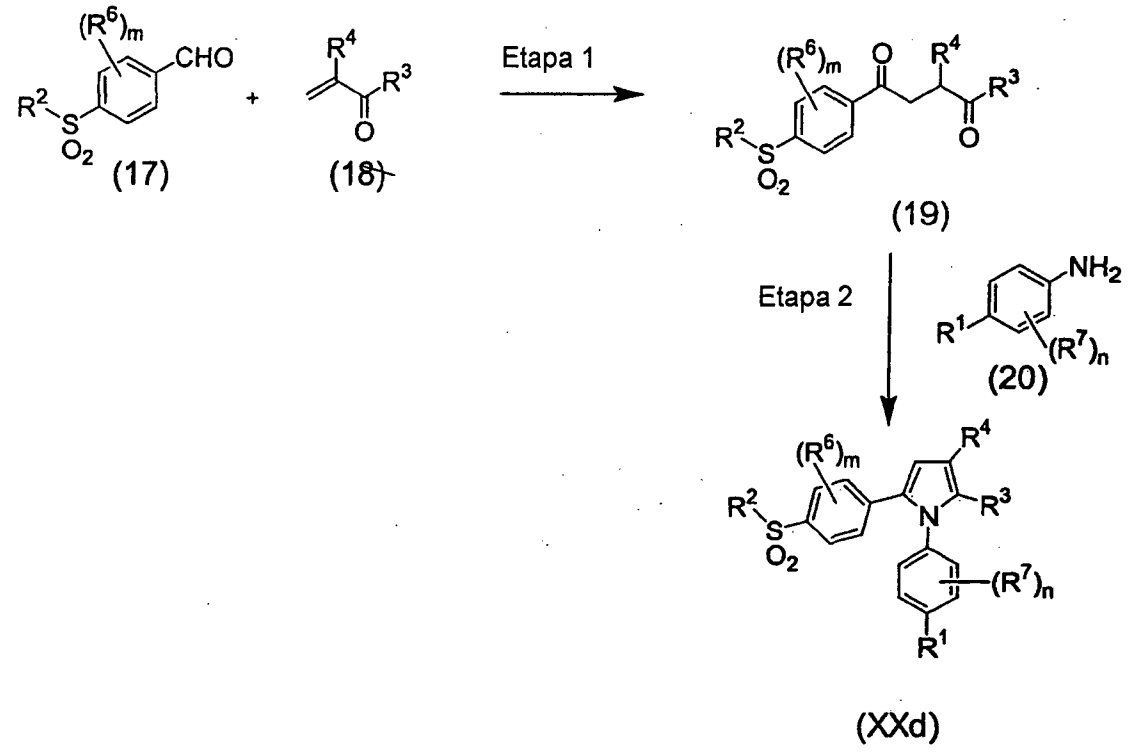
En algunos casos, el intermedio (16) no se puede aislar fácilmente. La reacción, en las condiciones descritas anteriormente, procede para dar el imidazol (XXc) directamente.

Pirrol:

El pirrol se puede preparar por el método de Paal-Knorr, que es bien conocido en la técnica (Esquema 12).

335

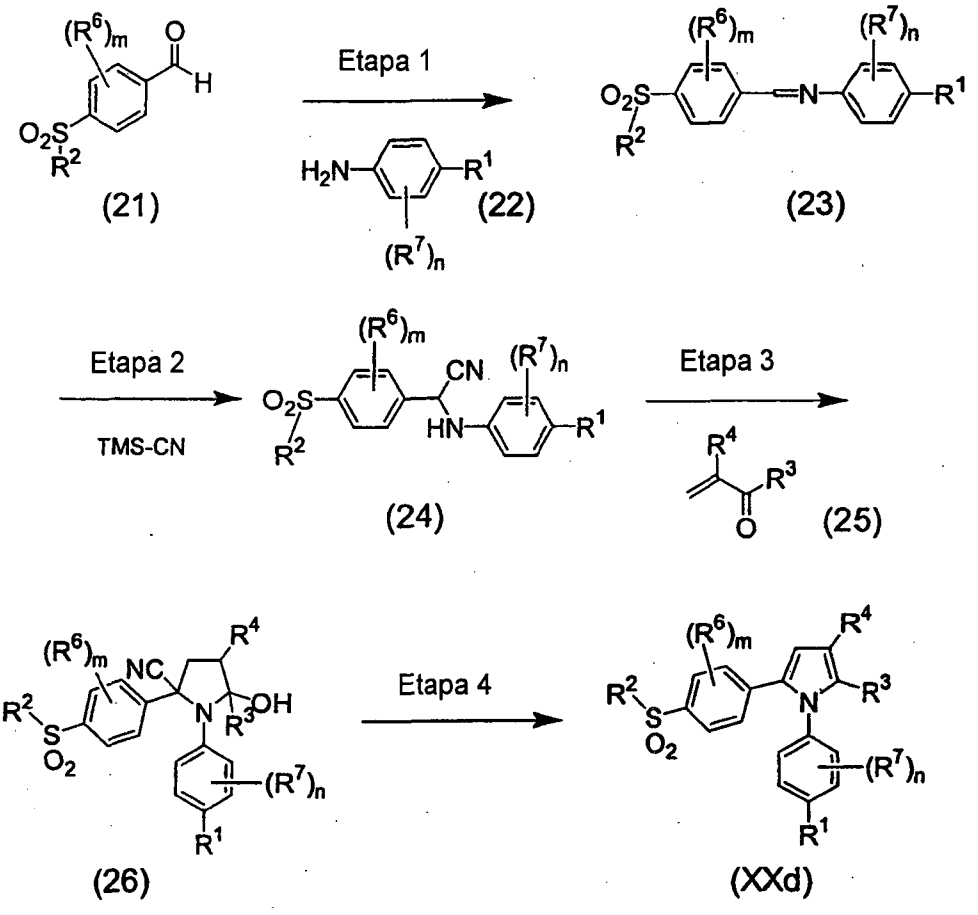
ESQUEMA 12



La preparación de la 1,4-dicetona (19)adecuada por la reacción de Stetter (para un repaso de la reacción de Stetter, véase *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1976, *15*, 639) seguida de calentamiento con aminas (20) apropiadas según la condensación de Paal-Knorr, produce el pirrol (XXd). La reacción de Stetter de benzaldehído sustituido (17) con la cetona α,β-insaturada (18) utilizando la sal de tiazolio como catalizador en presencia de bases tales como trietilamina, diisopropiletilamina y piridina, da la 1,4-dicetona (19). Los disolventes adecuados para esta reacción son metanol, etanol o isopropanol. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C durante 15 minutos a 2 días, preferiblemente a temperaturas de aproximadamente 20°C a aproximadamente 90°C durante 30 minutos a 1 día. La condensación de 1,4-dicetona (19) con arilamina (20) en presencia de un catalizador ácido tal como ácido 4-toluenosulfónico produce el pirrol (Id). Los disolventes adecuados para esta etapa de condensación son, v.g., tolueno, xileno o benceno. Un compuesto de fórmula (XXd) en el que R^2 es amino se puede preparar utilizando un compuesto de fórmula (XXd) en el que R^2 es metilo, por ejemplo por el método de Huang (*Tetrahedron Lett.* 1994, *35*, 7.201).

Alternativamente, el pirrol (XXd) se puede preparar como se indica en el Esquema V.

ESQUEMA 13



En la Etapa 1, se puede preparar una aldimina (23) por condensación deshidratante de un benzaldehído (21) con una anilina (22) en un disolvente inerte. La reacción se efectúa, normal y preferiblemente, en presencia de un disolvente. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos tales como hexano y heptano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y tolueno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; alcohol tal como metanol, etanol e isopropanol. Entre estos disolventes, sería preferible el alcohol. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 5°C a 200°C, preferiblemente de la temperatura ambiente a 150°C durante 10 minutos a 20 horas, más preferiblemente

337

de 1 hora a 15 horas.

En la Etapa 2, se puede preparar un anilinonitrilo (24) por adición de cianuro de hidrógeno a la aldimina (23), preparada como se ha descrito en la Etapa 1. La reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar la aldimina (23) con cianuro de trimetilsililo (TMS-CN) en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo, cloruro de aluminio, cloruro de estaño y cloruro de zinc en un disolvente inerte tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, benceno y cloruro de metileno, preferiblemente éter dietílico y tetrahidrofurano. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 5°C a 200°C, preferiblemente de temperatura ambiente a 150°C durante 10 minutos a 50 horas, más preferiblemente de 1 hora a 20 horas.

En las Etapas 3 y 4, se puede preparar el pirrol (XXd) haciendo reaccionar el anilinonitrilo (24), preparado como se ha descrito en la Etapa 2, con un aldehído o cetona α,β-insaturado (25) para obtener un compuesto de pirrolidina (26), que después se puede deshidratar y deshidrogenocianar.

En la Etapa 3, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el anilinonitrilo (24) con un aldehído o cetona α,β-insaturado (25) en presencia de una base, tal como amiduro de litio, amiduro de sodio, amiduro de potasio, bis(trimetilsilil)-amiduro de litio y metóxido de sodio, preferiblemente bis(trimetilsilil)-amiduro de litio en un disolvente inerte tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, y cloruro de metileno, preferiblemente éter dietílico y tetrahidrofurano. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de -78°C a 100°C, preferiblemente de -78°C a temperatura ambiente durante 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

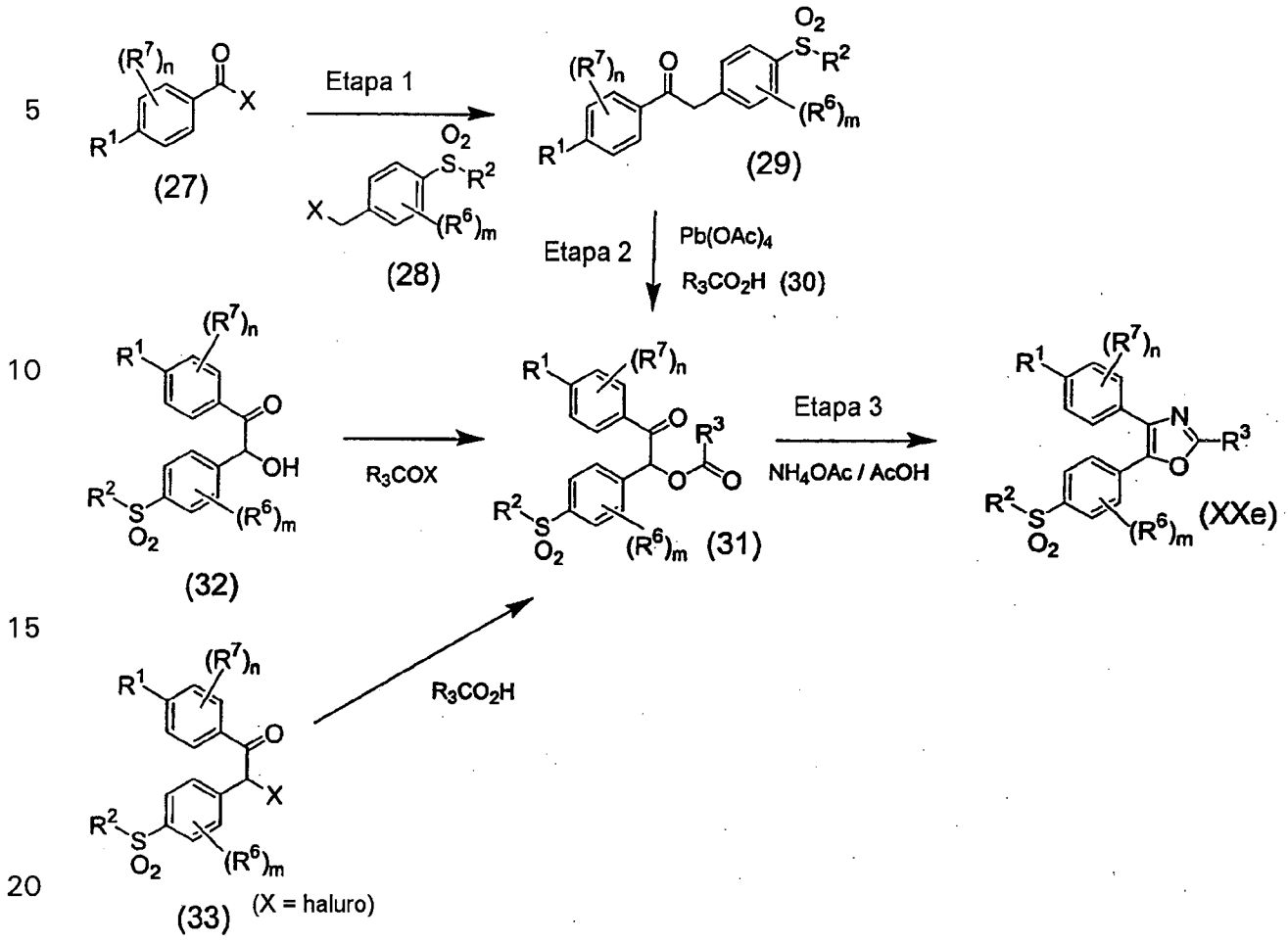
En la Etapa 4, los pirroles (XXd) se pueden preparar por la deshidratación y deshidrogenocianación del compuesto de pirrolidina (26). Esto se puede conseguir calentando el producto bruto obtenido por evaporación del disolvente a partir del producto de la Etapa 3, o calentando el material bruto obtenido por la extracción, a una temperatura de 80°C a 250°C, en presencia o ausencia de un disolvente después de terminar la reacción de la Etapa 3. Un disolvente adecuado sería tolueno, xileno, diglima, éter difenílico, dimetilformamida o similares.

Oxazol:

El oxazol (XXe) se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos del Esquema 14.

338 3/4

ESQUEMA 14



En la Etapa 1, la cetona (29) se puede preparar por reacción del haluro de ácido (27) con el haluro de 4-sulfonilbencilo (preferiblemente **X** = Cl o Br) (28) en presencia de metal tal como zinc y magnesio, preferiblemente zinc, en un disolvente inerte tal como 1,2-dimetoxietano, dioxano, éter dietílico, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, benceno y tolueno a una temperatura de 0°C a 150°C, preferiblemente de temperatura ambiente a 50°C durante 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 15 horas. En esta reacción, se puede utilizar como catalizador adecuado, v.g., tetrakis(trifenilfosfina)paladio. En la Etapa 2, la α-carboniloxi-cetona (31) se puede preparar por reacción de la cetona (29), preparada como se ha descrito anteriormente, con un ácido carboxílico apropiado (30) en presencia de acetato de plomo (IV) y acetato de manganeso (III) en presencia o ausencia de un disolvente, pero cuando se utiliza un disolvente, un disolvente adecuado sería benceno, tolueno

y xileno. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de temperatura ambiente a 150°C, preferiblemente de 50°C a 120°C durante 10 minutos a 30 horas, más preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

El oxazol (XXe) se puede preparar calentando la α-carboniloxi-cetona (31) en un ácido alquilcarboxílico inferior, tal como ácido acético, ácido fórmico y ácido propiónico en presencia de acetato de amonio, formiato de amonio y carbonato de amonio, preferiblemente acetato de amonio.

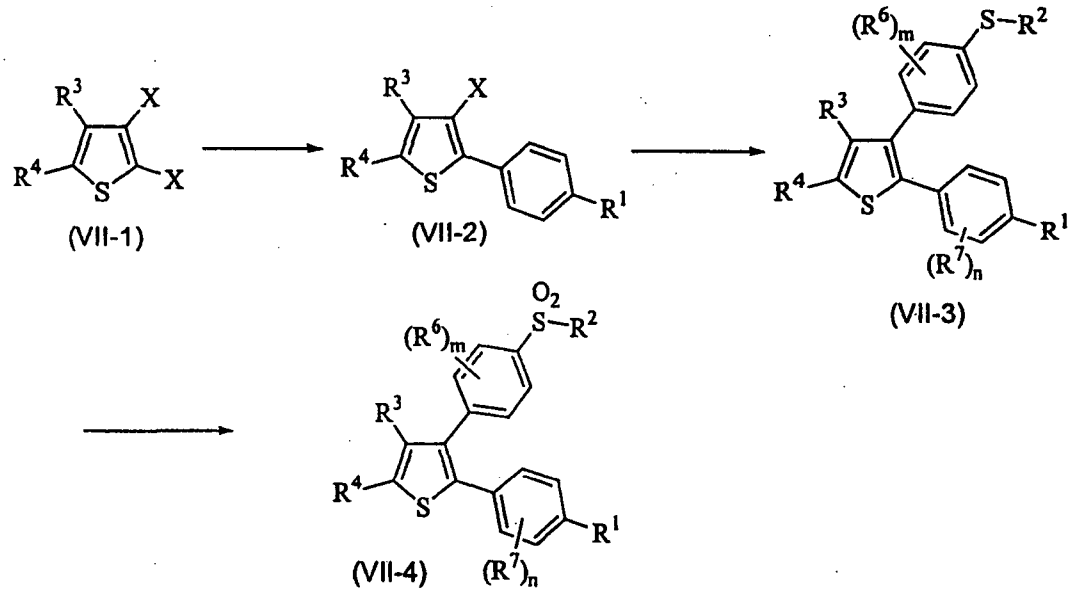
Alternativamente, la α-carboniloxi-cetona (31) se puede preparar a partir de la correspondiente α-hidroxi-cetona (32) o α-halo-cetona (33) por reacción con un haluro de ácido o ácido carboxílico apropiado en presencia de una base tal como piridina y trietilamina en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno y cloroformo a una temperatura de -10°C a 100°C. La α-hidroxi-cetona (32) o α-halo-cetona (33) correspondiente se puede preparar por oxidación de la cetona (29) utilizando diacetato de yodobenceno, o por halogenación de la cetona utilizando bromo, cloro y N-bromosuccinimida en presencia de un disolvente inerte tal como 1,2-dimetoxietano, dioxano, éter dietílico, tetrahidrofurano, benceno y tolueno. Se puede preparar un compuesto de fórmula (XXe) en la que $\mathbf{R^2}$ es amino utilizando un compuesto de fórmula (XXe) en la que $\mathbf{R^2}$ es metilo, por ejemplo por el método de Huang (*Tetrahedron Lett.*, 1994, *35*, 7.201).

El oxazol regioisómero se puede preparar a partir del correspondiente haluro de ácido sulfonilbenzoico y haluro de bencilo.

Tiofeno:

Los análogos de tiofeno se pueden preparar como se representa en el Esquema 15.

ESQUEMA 15



El acoplamiento de Suzuki de 2,3-dihalotiofeno (VII-1) con ácido (4-aril o heteroaril)fenilborónico, seguido por el segundo acoplamiento con ácido 4-(R^2-tio)-fenilborónico proporciona 2-[4-(aril o heteroaril)-fenil]-3-[4-(metiltio)-fenil]-tiofeno. El tiofeno (VII-3) obtenido se puede oxidar por métodos conocidos en la técnica para dar los metilsulfonil-análogos (VII-4).

Alternativamente, en esta reacción se pueden utilizar los otros reactivos arilmetálicos tales como reactivo de aril-Grignard, reactivo de aril-zinc, reactivo de aril-estaño o reactivo de aril-sililo en lugar de ácido aril-borónico.

La reacción de ácido aril-borónico con 2,3-dihalotiofeno se puede llevar a cabo en un disolvente tal como benceno, tolueno, dimetoxietano, dimetilformamida, preferiblemente dimetoxietano, típicamente en presencia de una base tal como hidróxido de potasio, hidróxido de talio, trietilamina, bicarbonato de sodio, o una combinación de agua y disolvente a solas, preferiblemente agua y dimetoxietano. El catalizador se puede seleccionar entre los empleados típicamente para la denominada reacción de Suzuki (por ejemplo, tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio y dicloro-bis-(trifenilfosfina)-paladio). La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, habitualmente de 60 a 130°C durante 10 minutos a 5 días, habitualmente 30 minutos a 15 horas.

Isoxazoles:

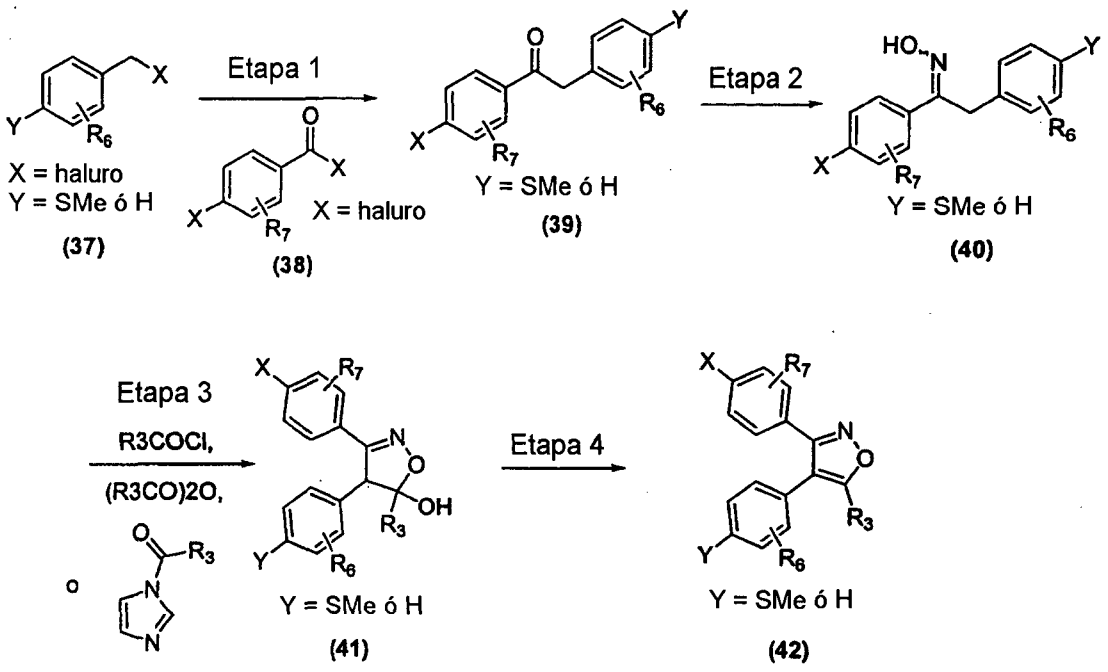
Cuando A es un anillo de isoxazol, los derivados de isoxazol (XXf), (XXg) y (XXg') se pueden preparar a partir de las oximas (40) y (47) apropiadas como se indica en los Esquemas 16 y 17.

5

3,4-Difenilisoxazoles:

La síntesis del 3,4-difenilisoxazol se representa en el Esquema 16.

ESQUEMA 16



En la Etapa 1, la cetona (39) se puede preparar a partir del haluro de bencilo (37) y el haluro de ácido (38), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 en la síntesis del oxazol (Esquema 14).

En la Etapa 2, la oxima (40) se puede obtener por tratamiento de la cetona (39) con hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de una base tal como acetato de

sodio, en un disolvente inerte tal como agua, metanol, etanol, i-propanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, éter dietílico, o una mezcla de los disolventes descritos anteriormente, preferiblemente una mezcla de agua y etanol. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de 50°C a la temperatura de reflujo durante 15 minutos a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 15 horas.

En la Etapa 3, el 4,5-dihidroisoxazol (41) se puede preparar vía C-acilación de la oxima (40), seguida por ciclación espontánea. Esta reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar la oxima (40) con un haluro de acilo, anhídrido de ácido, N-acilimidazol y carboxamida, en presencia de una base tal como amiduro de litio, amiduro de sodio, amiduro de potasio, diisopropilamiduro de litio, bis(trimetilsilil)-amiduro de litio, bis(trimetilsilil)-amiduro de sodio y bis(trimetilsilil)-amiduro de potasio, preferiblemente diisopropil-amiduro de litio, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano, benceno y cloruro de metileno, preferiblemente éter dietílico y tetrahidrofurano, a una temperatura de -78°C a 100°C, preferiblemente de -78°C a la temperatura ambiente durante 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 30 minutos a 15 horas.

En la Etapa 4, el isoxazol (42) se puede obtener por deshidratación del dihidroisoxazol (41) utilizando ácido. Esto se puede efectuar calentando el dihidroisoxazol (41) con ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido polifosfórico, en un disolvente inerte tal como metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, benceno, tolueno, xileno, diglima, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o similares, a una temperatura de 40°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de 50°C a 100°C, durante 10 minutos a 30 horas, preferiblemente 30 minutos a 15 horas.

En la Etapa 5, la sulfona (43a) se puede preparar por oxidación del sulfuro (42a). Esta reacción se puede llevar a cabo con un agente oxidante tal como mCPBA, ácido peracético, peróxido de hidrógeno y oxone®, en un disolvente inerte tal como cloroformo, tetraclorocarbono, diclorometano, ácido acético, preferiblemente diclorometano, a una temperatura de -20°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente 0°C a 50°C, durante 15 minutos a 30 horas, preferiblemente 30 minutos a 15 horas.

En la Etapa 6, la sulfonamida (43b) se puede preparar por reacción posterior

del isoxazol (42b) con ácido clorosulfónico a una temperatura de -78°C a 100°C, preferiblemente -78°C a 70°C, durante 15 minutos a 30 horas, preferiblemente 30 minutos a 15 horas, vertiendo la mezcla de reacción en una mezcla de hielo y amoníaco concentrado.

En la Etapa 7, el isoxazol (XXf) se puede obtener vía la reacción de acoplamiento cruzado del isoxazol (43), como se describe aquí en lo sucesivo.

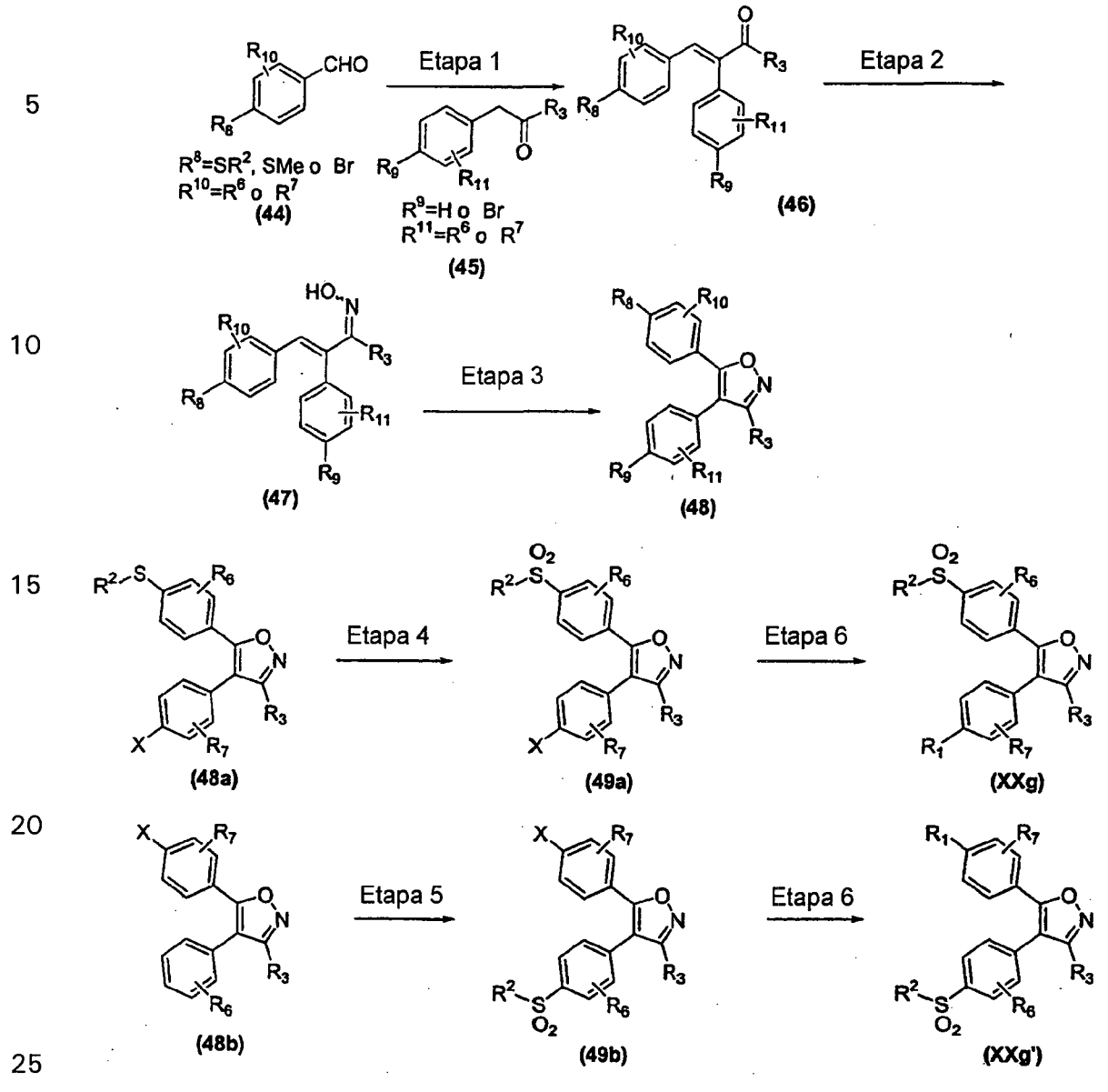
El isoxazol regioisómero se puede preparar a partir del correspondiente haluro de 4-metiltiobenzoílo y haluro de 4-bromobencilo.

4,5-Difenilisoxazoles:

La síntesis de 4,5-difenilisoxazol se representa en el Esquema 17.

345

ESQUEMA 17



En la Etapa 1, la cetona α,β-insaturada (46) se puede preparar por reacción aldólica del benzaldehído (44) con la cetona (45), seguida por β-eliminación, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, amiduro de litio, amiduro de sodio, amiduro de potasio, diisopropilamiduro de litio, bis(trimetilsilil)-amiduro de litio, bis(trimetilsilil)-amiduro de potasio, bis(trimetilsilil)-amiduro de sodio, piperidina y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU), preferiblemente piperidina, en un disolvente inerte tal como éter

dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, benceno, tolueno, xileno y dimetil-sulfóxido, preferiblemente benceno y tolueno. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de -78°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante 15 minutos a 50 horas, preferiblemente 1 hora a 30 horas.

En la Etapa 2, la oxima (47) se puede obtener a partir de la cetona (46) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 en la sección del 3,4-difenilisoxazol.

En la Etapa 3, el isoxazol (48) se puede preparar tratando la oxima (47) con una mezcla de yodo y yoduro de potasio en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, DBU, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de sodio, hidrógeno-carbonato de potasio, y sus soluciones acuosas, en un disolvente apropiado tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, tolueno, xileno, dimetil-sulfóxido y N,N-dimetilformamida, preferiblemente tetrahidrofurano. Esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de 0°C a reflujo, preferiblemente de temperatura ambiente a reflujo, durante 15 minutos a 30 horas, preferiblemente 30 minutos a 15 horas.

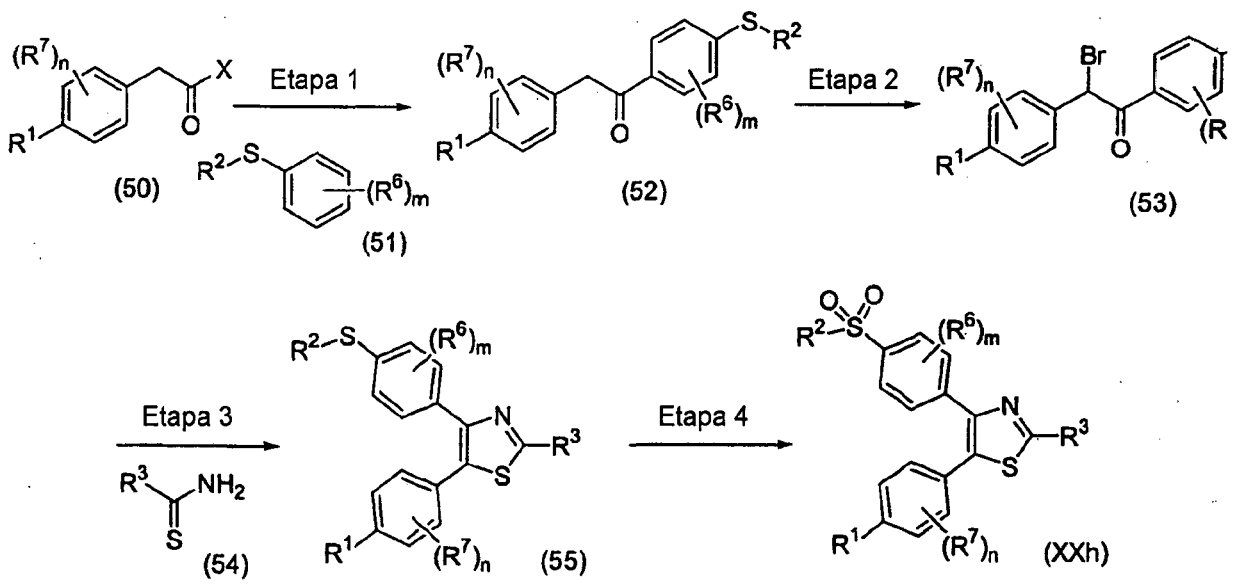
En la Etapa 4, se puede obtener la sulfona (49a) a partir del sulfuro (48a), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 en la sección del 3,4-difenilisoxazol.

En la Etapa 5, se puede obtener la sulfonamida (49b) a partir del isoxazol (48b), de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 en la sección del 3,4-difenilisoxazol.

En la Etapa 6, se pueden obtener los isoxazoles (XXg) y (XXg') respectivamente a partir de los isoxazoles (49a) y (49b) a través de la reacción de copulación cruzada descrita aquí en lo sucesivo.

Tiazol:

ESQUEMA 18



El tiazol se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos del Esquema X. En la Etapa 18, la cetona (52) se puede preparar por la acilación de Friedel-Crafts. El haluro de ácido (50) (preferiblemente **X** = Cl o Br) se trata y hace reaccionar con R^2-tiobenceno (51) y un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, cloruro de titanio (IV), y cloruro de estaño (IV) en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno, cloroformo, nitrobenceno, diclorobenceno, clorobenceno y disulfuro de carbono, a una temperatura de 0°C a temperatura de reflujo, preferiblemente de temperatura ambiente a 50°C durante 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 20 horas. En la Etapa 2, se puede preparar la α-bromocetona (53) por reacción de la cetona (52) con bromo en un disolvente inerte tal como ácido acético, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dioxano y éter dietílico. Esta reacción puede llevarse a cabo a una temperatura desde la temperatura ambiente a 150°C, preferiblemente de 0°C a 100°C durante 10 minutos a 30 horas, preferiblemente 1 hora a 5 horas. En la Etapa 3, el anillo de tiazol se puede preparar por reacción de α-bromocetona (53) con la tioamida (54) en un disolvente inerte tal como etanol, metanol, dioxano y tolueno a una temperatura de 0°C a temperatura de reflujo, preferiblemente de 50°C a temperatura de reflujo, durante 10 minutos a

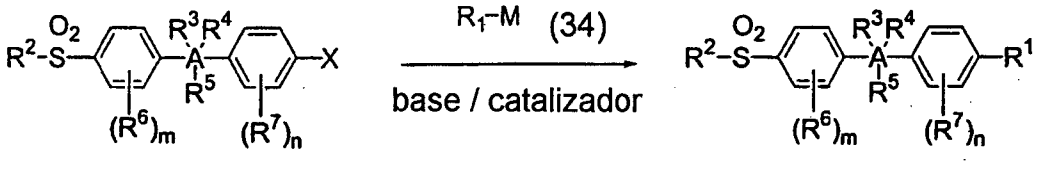
30 horas, preferiblemente 1 hora a 20 horas. En la Etapa 4, se puede preparar el sulfonilbenceno (XXh) por oxidación del compuesto de sulfuro (55). Esta reacción puede llevarse a cabo con un agente oxidante tal como mCPBA, ácido peracético, peróxido de hidrógeno y oxone®, preferiblemente mCPBA, en un disolvente inerte tal como tetraclorocarbono, diclorometano, cloroformo, y ácido acético a una temperatura de -20°C a temperatura de reflujo, preferiblemente de 0°C a 50°C, durante 10 minutos a 30 horas, preferiblemente de 1 hora a 20 horas.

Los compuestos de fórmula (XX) en la que **A** es distinto del heterociclo o carbociclo mencionado anteriormente, se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos.

2) Síntesis del Compuesto (XX) por reacción de acoplamiento cruzado.

Los compuestos de fórmula (XX) se pueden sintetizar utilizando el método de Kharas, Negishi, Stille o Suzuki y col., que son bien conocidos en la técnica. En general, los compuestos de biarilo se sintetizan por diversas reacciones catalíticas de acoplamiento cruzado a partir de haluros o triflatos de arilo y reactivos de aril-metal, [por ejemplo, reactivo de Grignard (la denominada reacción de Kharasch), reactivo de arilzinc (la denominada reacción de Negishi), reactivo de aril-estaño (la denominada reacción de Stille), o reactivo de aril-boro (la denominada reacción de Suzuki), reactivo de aril-sililo, etc., (repasar el artículo citado aquí: S.P. Stanforth, *Tetrahedron*, 1998, *54*, 263-303]. Estos métodos pueden ser aplicables a la preparación de Compuesto (XX). El Compuesto (XX) se puede preparar a partir de los correspondientes haluros o triflatos de arilo (XXI) y reactivo de aril-metal (34), como se indica en el Esquema 19.

ESQUEMA 19



(XXI) (XX)

349

(en el que **X** es haluro o triflato, y **M** es un grupo ácido borónico, éster borónico, haluro de zinc, haluro de magnesio, o trialquil-estaño).

La reacción de ácido aril- o heteroaril-borónico (34) con haluro o triflato de arilo (XXI) puede llevarse a cabo en un disolvente tal como benceno, tolueno, dimetoxietano, dimetilformamida, preferiblemente dimetoxietano, típicamente en presencia de una base tal como hidróxido de potasio, hidróxido de talio, trietilamina, bicarbonato de sodio o una combinación de agua y disolvente a solas, preferiblemente agua y dimetoxietano. El catalizador puede seleccionarse entre los empleados típicamente para la denominada reacción de Suzuki (por ejemplo, tetrakis)trifenilfosfina)paladio y dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio). La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, habitualmente 60 a 130°C durante 10 minutos a 5 días, habitualmente 30 minutos a 15 horas.

La reacción del haluro de aril- o heteroaril-zinc (34) con un haluro o triflato de arilo (II) se puede llevar a cabo en un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter dietílico y dimetoxietano, preferiblemente tetrahidrofurano. El catalizador se puede elegir entre los empleados típicamente para la denominada reacción de Negishi (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, tetrakis(trifenilfosfina)níquel, dicloro--bis(trifenilfosfina)paladio), diclorobis(trifenilfosfina)paladio/n-BuLi, diclorobis(1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio y diclorobis(1,4-bis(difenilfosfino)butano)paladio). La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, habitualmente 20 a 130°C durante 10 minutos a 5 días, habitualmente 30 minutos a 15 horas.

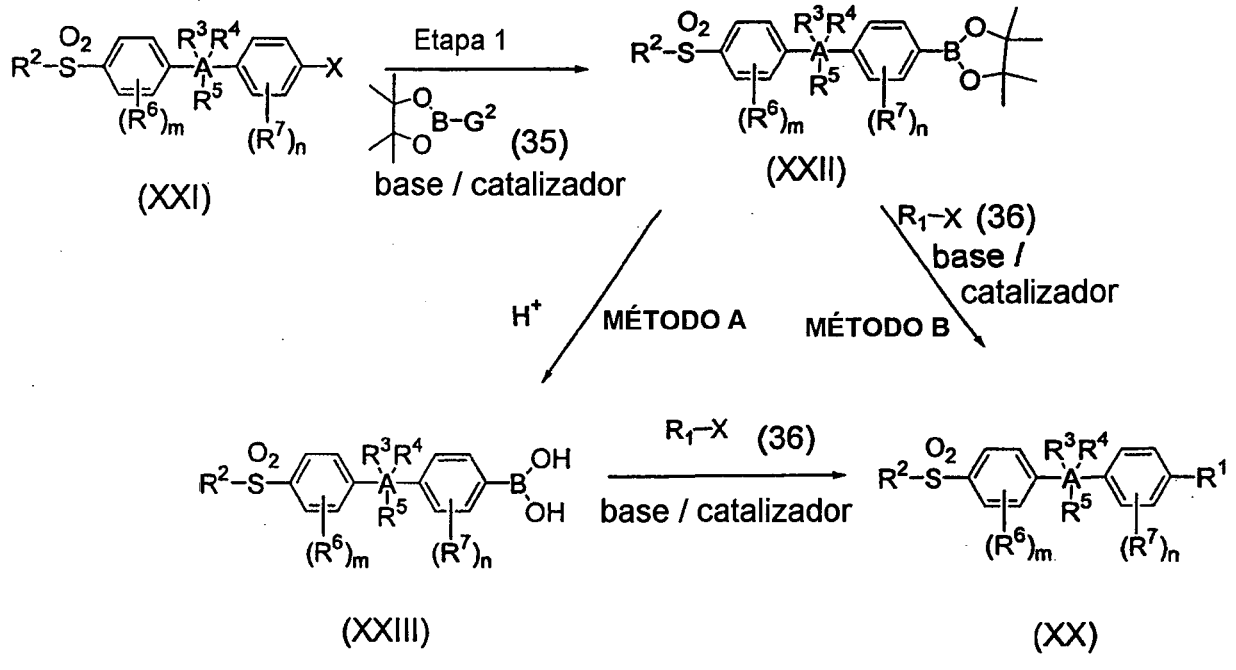
La reacción del reactivo de aril- o heteroaril-estaño (34) con un haluro o triflato de arilo (II) se puede llevar a cabo en un disolvente tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, benceno, tolueno y dimetoxietano, preferiblemente tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, y si es necesario se utiliza una sal tal como cloruro de litio, hidróxido de amonio, bromuro de cobre (I). El catalizador se puede seleccionar entre los empleados típicamente para la denominada reacción de Stille (por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio y diclorobis(trifenilfosfina)paladio). La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, habitualmente 20 a 130°C durante 10 minutos a 5 días, habitualmente 30 minutos a 15 horas.

La reacción del reactivo de aril- o heteroaril-Grignard (34) con un haluro o triflato de arilo (XXI) se puede llevar a cabo en un disolvente tal como tetrahidrofura-

no, 1,4-dioxano, benceno, tolueno y dimetoxietano, preferiblemente tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. El catalizador se puede seleccionar entre los empleados típicamente en la denominada reacción de Kharasch (por ejemplo, dicloro-bis(trifenilfosfina)níquel, dicloro-bis(1,4-bis(difenilfosfino)butano)níquel y dicloro-bis(1,2-bis(difenilfosfino)-etano)níquel). La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 a 160°C, habitualmente 20 a 130°C durante 10 minutos a 5 días, habitualmente 30 minutos a 15 horas.

Como es evidente para los expertos en la técnica, el Compuesto (I) se puede obtener por reacción del Compuesto (XXII) o (XXIII) y el Compuesto (36) como se indica en el Esquema 20.

ESQUEMA 20



En la Etapa 1, la reacción del haluro de arilo (XXI) y el reactivo de boro (35) (G^2 es H o B-(alquilo C_{1-4})$_2$) en un disolvente apropiado tal como dimetoxietano y tetrahidrofurano en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio y una base tal como acetato de potasio, trietilamina, en condiciones de calentamiento (p.ej. 80°C a 100°C) durante 2 horas a 20 horas, produce el producto éster de ácido borónico (III).

351

El éster de ácido borónico (XXII) se puede hidrolizar con un catalizador ácido, tal como ácido 4-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, o ácidos minerales (tales como ácido clorhídrico) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, éter dietílico, benceno, o una combinación de agua y disolvente a solas para formar el ácido borónico (XXIII).

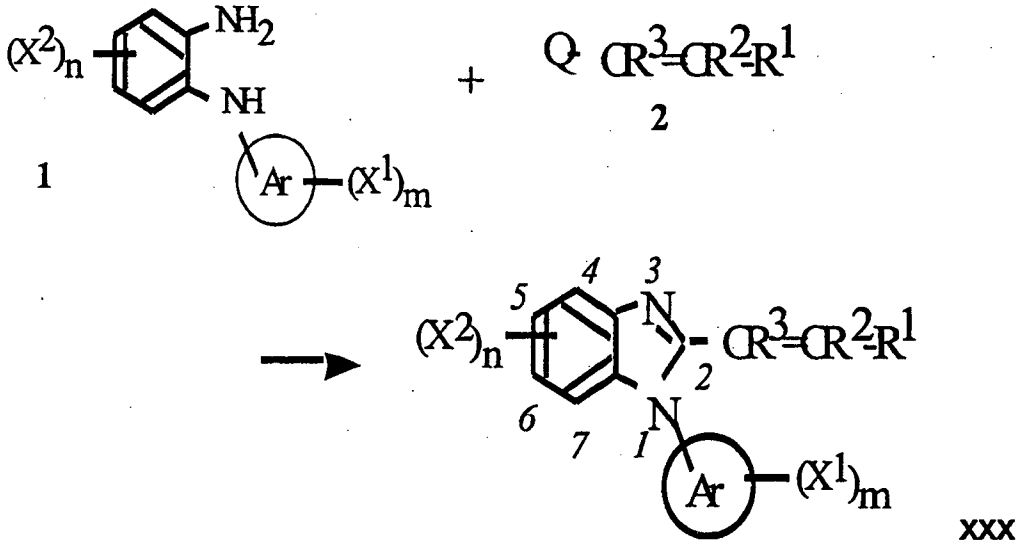
El compuesto de biarilo (XX) se puede preparar a partir de éster de ácido borónico (XXII) o ácido borónico (XXIII) y haluros o triflatos de arilo (36) en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio y una base tal como fosfato de potasio, trietilamina, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio, en condiciones de calentamiento (p.ej. 60°C a 150°C) durante 2 horas a 20 horas. Los disolventes adecuados para esta reacción de acoplamiento son, por ejemplo, benceno, tolueno, dimetoxietano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o una combinación de agua y disolvente a solas, preferiblemente agua y dimetoxietano. El material de partida (XXI), en el que **X** es haluro o triflato se puede preparar de acuerdo con los métodos descritos en la síntesis general 1), como es evidente para un experto en la técnica.

Los materiales de partida en las síntesis generales mencionadas anteriormente se pueden obtener por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. La preparación de tales materiales de partida está descrita dentro de los ejemplos no limitantes adjuntos que se proporcionan exclusivamente con fines ilustrativos. Alternativamente, los materiales de partida requeridos se pueden obtener por procedimientos análogos a los descritos aquí más adelante, o modificaciones de los mismos.

Un compuesto de fórmula (XXX) se puede preparar por cualquier procedimiento sintético aplicable a compuestos de estructura relacionada conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos que se describen en los Esquemas A-F son ilustrativos de la invención, en los que, salvo indicación en contrario, **Ar**, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$, **m** y **n** son como se han definido aquí en lo que antecede. Para la síntesis de compuestos de estructura relacionada a los compuestos de la presente invención, véase "Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds" in *Heterocyclic Compounds,* Vol. 40, compilado por Preson, P.N. John Wiley & Sons, NY, 1981.

352

ESQUEMA A

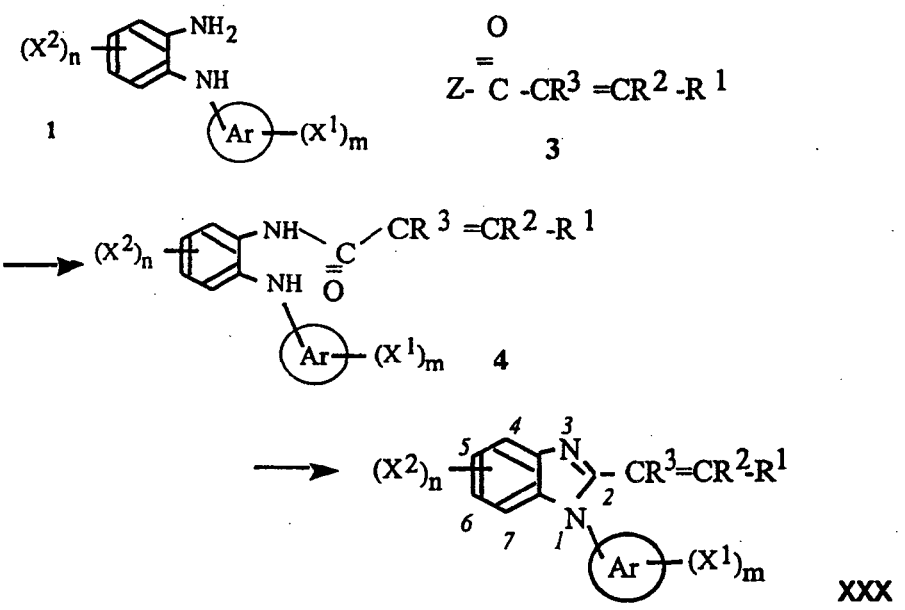


Por ejemplo, el compuesto de fórmula XXX se puede preparar de acuerdo con la reacción representada en el Esquema A. En el presente ejemplo, un compuesto de fenilenodiamina de fórmula 1 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 2 en la que el grupo **Q** se define de manera que el compuesto de fórmula 2 es, pero sin limitarse a ellos, un ácido carboxílico, un éster de ácido carboxílico, una carboxamida, un anhídrido de ácido carboxílico, un cloruro de ácido carboxílico, un ortoéster, un iminoéter o un carboxaldehído. La reacción se puede efectuar en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, piridina, 1,2-dicloroetano, o-diclorobenceno, nitrobenceno, diclorometano y similares. Preferiblemente, la reacción se efectúa en presencia de un promotor tal como ácido clorhídrico, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, éter etílico de ácido polifosfórico, éter trimetilsilílico de ácido polifosfórico, ácido p-toluenosulfónico, cloruro de zinc (II) y similares. Cuando un compuesto de fórmula 2 es carboxaldehído, la reacción se puede efectuar en presencia de un agente oxidante tal como acetato cúprico, cloranil, y similares. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 250°C, más preferiblemente de 10°C a 200°C, habitualmente en el intervalo de la temperatura ambiente (v.g., 25°C) a 200°C, pero si es necesario se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. Los tiempos de

353

reacción son, en general, de 1 minuto a varios días, preferiblemente de 20 minutos a 1 día. Alternativamente, la reacción se puede efectuar en un tubo cerrado herméticamente o en un autoclave a una presión de media a alta para acelerarla, preferiblemente en el intervalo de 2 a 150 kg/cm^2.

ESQUEMA B



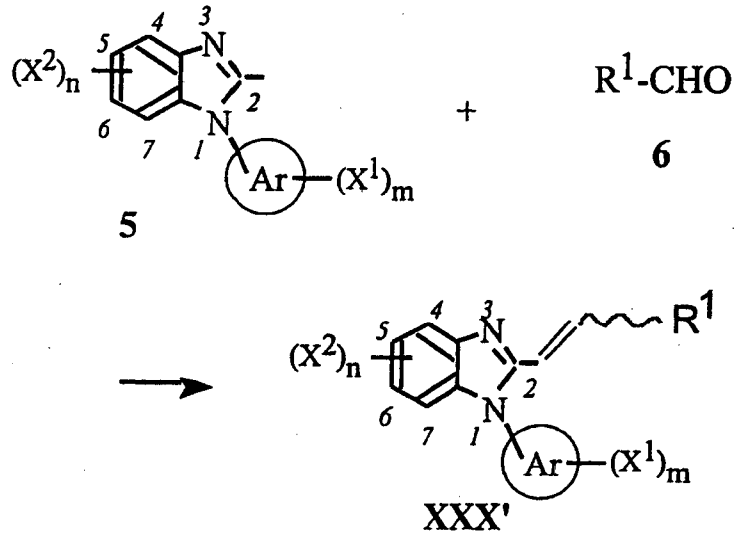
Alternativamente, los compuestos de fórmula XXX se pueden preparar por un procedimiento en dos etapas a partir de compuestos de fenilendiamina de fórmula 1, vía los compuestos de (N-acilamino)fenilamina de fórmula 4, como se indica en el Esquema B. En la primera etapa, se hace reaccionar un compuesto de fenilendiamina de fórmula 1 con un compuesto de fórmula 3, en la que **Z** se selecciona entre halo, -OH, -OR (**R** es alquilo C_{1-4}), -NH_2 u -OC(O)$CR^2=CR^3$-R^1, por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica para formar amidas de fórmula 4. Por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula 3 es ácido carboxílico (es decir, **Z** es OH), la reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol, éter dietílico de ácido cianofosfónico o similares. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetona, acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida,

dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano y piridina. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 250°C, más preferiblemente de 10°C a 200°C, habitualmente en el intervalo de la temperatura ambiente (v.g., 25°C) a 200°C, pero si es necesario se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas.

En la siguiente etapa, se producen los compuestos de fórmula XXX por ciclación de los compuestos de fórmula 4. La reacción se puede efectuar en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, piridina, 1,2-dicloroetano, o-diclorobenceno, nitrobenceno, diclorometano y etanol. Preferiblemente, la reacción se efectúa en presencia de un promotor tal como ácido clorhídrico, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, éter etílico de ácido polifosfórico, éter trimetilsilílico de ácido polifosfórico, cloruro de tionilo y ácido p-toluenosulfónico. Alternativamente, la reacción de ciclación se puede realizar en condiciones de reacción de tipo Mitsunobu, por ejemplo, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD). Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 250°C, más preferiblemente de 10°C a 200°C, habitualmente en el intervalo de temperatura ambiente (v.g. 25°C) a 200°C, pero si es necesario se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. Los tiempos de reacción son, en general, de 1 minuto a varios días, preferiblemente de 20 minutos a 1 día.

355

ESQUEMA C

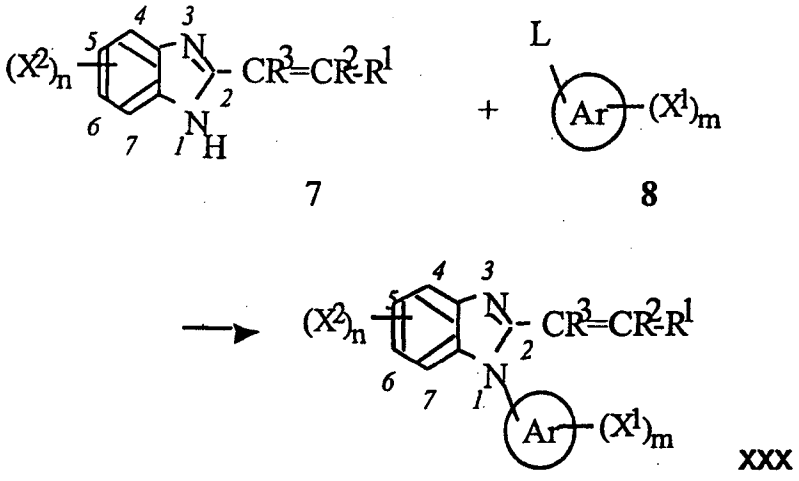


En otra realización, los compuestos de fórmula XXX' se pueden preparar como se indica en el Esquema C. Así, los compuestos de 2-metilbencimidazol de fórmula 5 se hacen reaccionar con aldehídos de fórmula 6 en presencia o ausencia de una base (Sanfilippo, P.J.; Urbanski, M.: Press, J.B.; Hajos, Z.G.; Shriver, D.A.; Scott, C.K. *J. Med. Chem.*, 1988, *31*, 1.778). Cuando dicha reacción se efectúa en ausencia de base, la reacción se realiza preferiblemente en un tubo cerrado herméticamente o un autoclave a una presión de media a alta, preferiblemente en el intervalo de 2 a 150 kg/cm^2. La reacción se puede efectuar en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, nitrobenceno, ácido acético y anhídrido acético. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100°C a 250°C, preferiblemente en el intervalo de la temperatura ambiente (v.g., 25°C) a 200°C, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. En general, los tiempos de reacción de 1 minuto a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. Cuando dicha reacción se efectúa en presencia de una base, las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100°C a 250°C, preferiblemente en el intervalo de -80°C a la temperatura ambiente (v.g., 25°C), pero si es necesario se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. Los disolventes preferidos

356

inertes a la reacción incluyen, pero sin limitarse a ellos, THF, benceno, tolueno, xileno. Los tiempos de reacción son, en general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, pero si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. Una base preferida se selecciona, sin limitarse a ellas, por ejemplo entre un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, o una amina tal como trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, piperidina o dimetilaminopiridina, o un alquil-litio tal como n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio, metil-litio o diisopropil-amiduro de litio.

ESQUEMA D



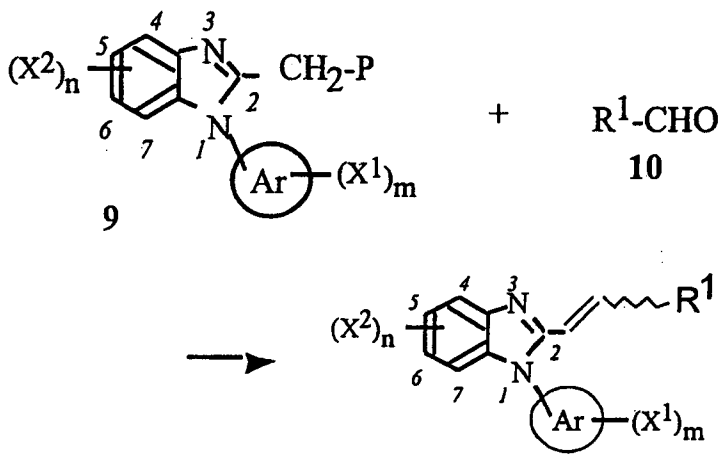
7 8 XXX

Los compuestos de fórmula XXX también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 7 con un compuesto de fórmula 8 de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema D. En el Esquema D, el compuesto de fórmula 7 se puede sintetizar por cualquiera de los métodos en los Esquemas A a C descritos aquí en lo que antecede. El grupo L de los compuestos de fórmula 8 es uno seleccionado entre un grupo desplazable adecuado, por ejemplo, un grupo halo o sulfoniloxi tal como fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi, todos ellos fácilmente obtenibles por métodos convencionales y conocidos por los expertos en la técnica. Preferiblemente,

357

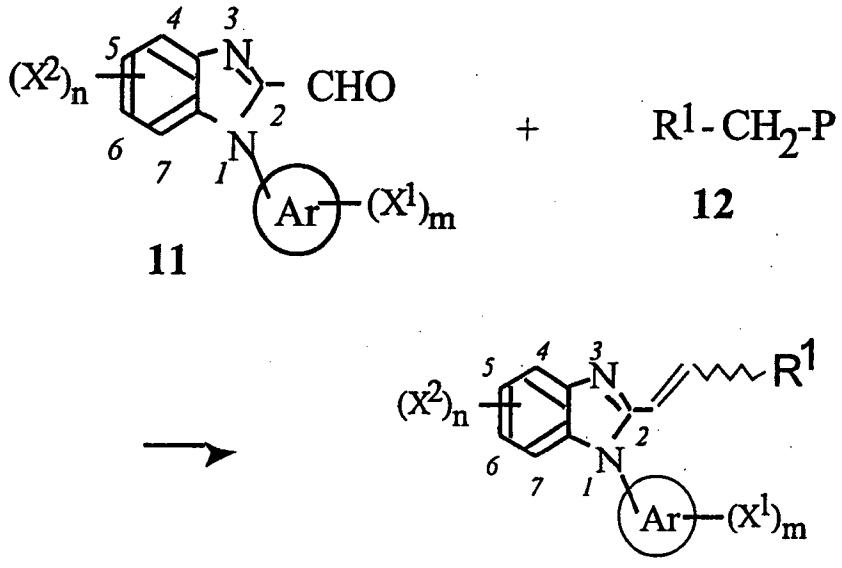
esta reacción se efectúa en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalino-térreo, tal como, pero sin limitarse a ellos, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, o en presencia de una base orgánica, por ejemplo una amina, tal como, pero sin limitarse a ellas, trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilamina, o dimetilaminopiridina. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetona, acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, tetrahidrofurano y piridina. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 200°C, habitualmente en el intervalo de la temperatura ambiente (v.g., 25°C) a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, en general, de 1 minuto a varios días, preferiblemente de 30 minutos a 5 días. Convenientemente, la reacción se puede efectuar en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0), dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II), cobre (0), óxido cuproso, yoduro cuproso, bromuro cuproso o cloruro cuproso.

ESQUEMA E



358

ESQUEMA F

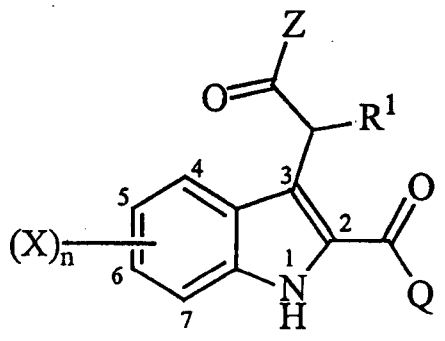


Alternativamente, los compuestos de fórmula I se pueden preparar por reacción de un aldehído adecuado con una sal de fosfonio (Maryanoff, B.E.; Reitz, A.B. *Chem. Rev.* 1989, *89,* 863) o de dialquilfosfonato (Seguineau; Villieras, *Tetrahedron Lett.* 1988, *29*, 477) adecuada, como se indica en los Esquemas E y F, donde **P** es una sal de fosfonio o dialquilfosfonato adecuada. Para referencias apropiadas, véase DE1939809A.

El material de partida de fórmulas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 puede obtenerse por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. La preparación de tales materiales de partida está descrita dentro de los ejemplos no limitantes adjuntos que se proporcionan con fines ilustrativos exclusivamente. Alternativamente, los materiales de partida requeridos se pueden obtener por procedimientos análogos o modificaciones de los mismos, que se describen aquí en lo sucesivo.

Un compuesto de fórmula general (XL) se puede preparar por cualquier procedimiento sintético aplicable a compuestos de estructura relacionada conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos que se describen aquí en lo sucesivo son ilustrativos y no pretenden en absoluto limitar el alcance de la invención. Salvo indicación en contrario, **Q, X, Z, R^1** y **n** son como se han definido anteriormente.

359

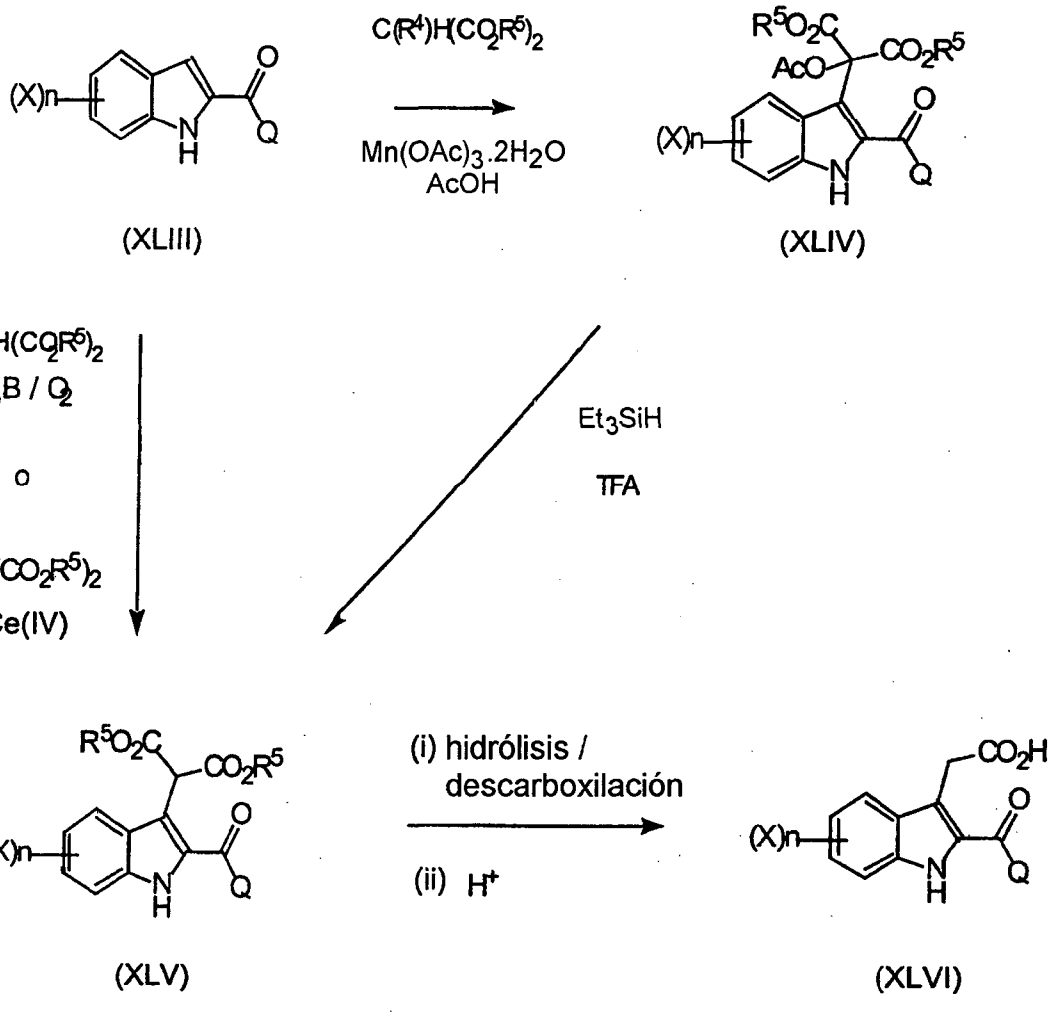


(XL)

ESQUEMA 21

En una realización, por ejemplo, se puede preparar un compuesto de fórmula (XLVI) de acuerdo con las secuencias de reacción representadas en el Esquema 21. (Compuesto (XLVI) corresponde a un Compuesto (XL) en el que **R^1** es H y **Z** es OH).

360 372



[R^4 = H o halo] [R^5 = alquilo C_{1-6}]

ESQUEMA 21

Resumiendo, un compuesto de fórmula (XLIII) se somete a malonilación homolítica oxidativa (como referencia véase J.M. Muchowski y col.; Can. J. Chem., 70, 1.838, 1992 y E. Baciocchi y col.,; J. Org. Chem., 58, 7.610, 1993). En un ejemplo, un compuesto de fórmula (XLIII) se hace reaccionar con un radical malonilo adecuado generado a partir de un compuesto de fórmula $C(R^4)H(CO_2R^5)_2$, en la que R^4 es hidrógeno o halógeno, preferiblemente cloro, y R^5 es alquilo C_{1-6}, y un agente de manganeso (III), preferiblemente triacetato de manganeso (III). El agente de manganeso (III) se utiliza habitualmente en cantidades estequiométricas pero, alternativamente, puede emplearse en cantidades catalíticas si se utiliza un agente

361

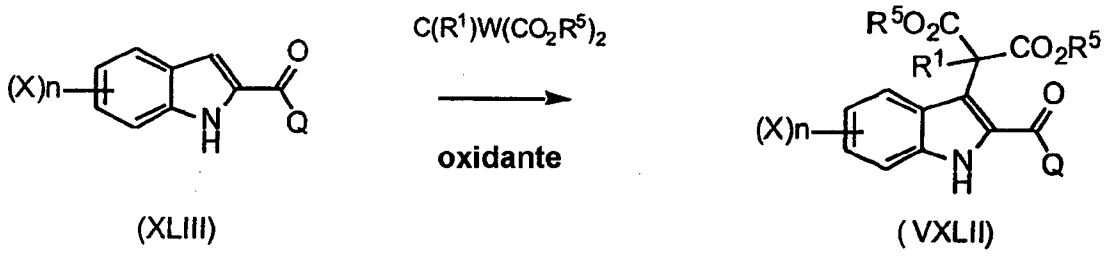
reoxidante adecuado tal como persulfato de sodio, habitualmente en presencia de un co-catalizador tal como una sal de plata (I) tal como nitrato de plata. Un disolvente preferido de reacción es ácido acético; sin embargo, se puede utilizar ácido acético-anhídrido acético u otros disolventes próticos tales como ácido propiónico. Preferiblemente la reacción se efectúa en presencia de acetato de sodio o acetato de potasio, pero se puede efectuar en disolvente a solas. Las temperaturas de reacción están, por lo general, en el intervalo de la temperatura ambiente (v.g. 25°C) a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 60 a 100°C, pero si es necesario se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. En general, los tiempos de reacción son de una hora a un día, preferiblemente de 4 a 16 horas, sin embargo si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. En el caso inmediato, los compuestos acetoxi de fórmula (XLIV) se obtienen habitualmente como el producto mayoritario. Los compuestos de fórmula (XLIV) se pueden transformar fácilmente en compuestos de fórmula (XLV) por reducción con un agente reductor adecuado, por ejemplo, un trialquilsilano, (dimetilamino)-naftalenuro de sodio, litio en amoníaco líquido, naftalenuro de sodio, preferiblemente trietilsilano en un disolvente prótico adecuado, notablemente ácido trifluoroacético. Alternativamente, la reacción se puede efectuar en un co-disolvente inerte a la reacción tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano. Las temperaturas de reacción están, por lo general, en el intervalo de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 15 a 100°C, pero si es necesario se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. En general, los tiempos de reacción son de varios minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, pero si es necesario se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. Alternativamente, se puede obtener un compuesto de fórmula (XLV) directamente a partir de un compuesto de fórmula (XLIII) a partir de un radical malonilo generado a partir de (i) un monohalomalonato adecuado, preferiblemente bromomalonato, por medio de oxidación atmosférica de un trialquilborano (véase B. Giese; en Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds. Pergamon Press, Oxford, págs. 86-89, 1986, y P.G. Allies y P.B. Brindley; J. Chem. Soc. (B), 1.126, 1960) o, (ii) un éster malónico en presencia de una sal de cerio (IV) tal como nitrato de amonio y cerio (IV) (veáse, pro ejemplo, E. Baciocchi y col.; Tetrahedron Lett., 2.763, 1986). Un compuesto de fórmula (XLV) se puede transformar fácilmente en un compuesto de fórmula (XLVI) por sometimiento a una saponificación clásica en

362 364

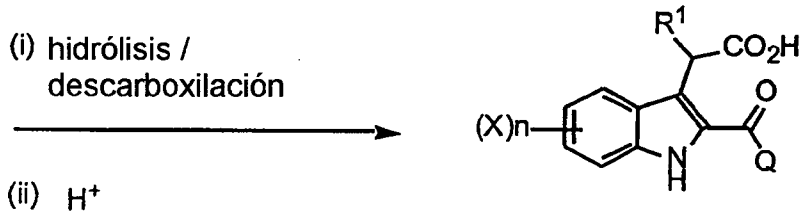
condiciones de descarboxilación.

ESQUEMA 22

Alternativamente, como se representa en el Esquema 22, un compuesto de fórmula (XLVIII) (un Compuesto (XL) en el que **Z** es OH), en la que $\mathbf{R^1}$ es alquilo C_{1-4}, se puede preparar de manera análoga a la de un compuesto de fórmula (XLVI) empleando condiciones de reacción apropiadas como se describe según se ha ilustrado aquí anteriormente, a partir de un monoalquil-malonato, en el que $\mathbf{R^1}$ es alquilo C_{1-4}, **W** es hidrógeno o un halógeno, preferiblemente bromuro, y $\mathbf{R^5}$ es alquilo C_{1-6}, a partir de un compuesto de fórmula (XLIII).



(XLIII) (VXLII)



(XLVIII)

[R^1 no es hidrógeno] [W = H o halo] [R^5 = alquilo C_{1-6}]

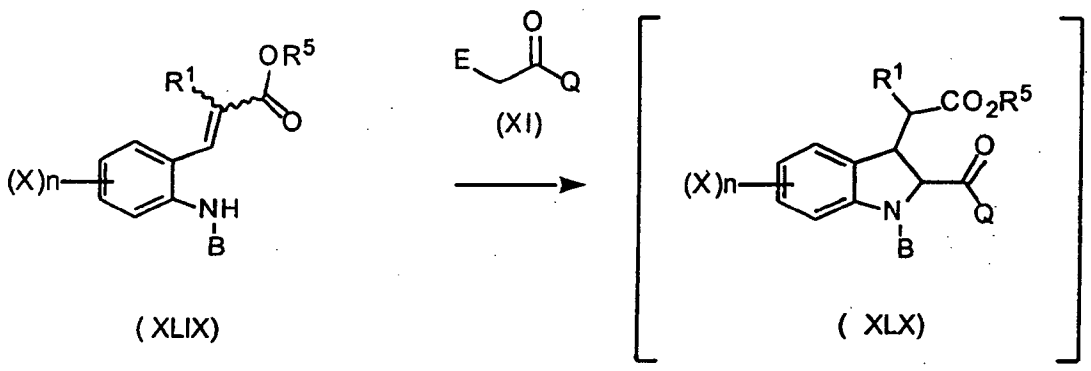
ESQUEMA 22

En el Esquema 22, por ejemplo, el oxidante es un agente de manganeso (III) tal como triacetato de manganeso (III) o un agente de cerio (IV) tal como nitrato de amonio y cerio (IV) y sulfato de cerio (IV).

363

ESQUEMA 23

En otra realización, un compuesto de fórmula (XLVIII) es fácilmente obtenible a partir del éster de ácido 2-aminocinámico apropiado (XLIX), en el que **B** es un grupo protector adecuado, por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo, fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo (preferiblemente fenilsulfonilo, p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo).



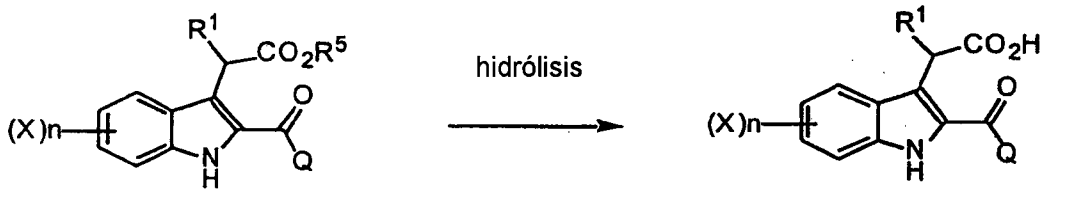
(XLIX)

(XLX)

base u oxidante

temperatura ambiente

hidrólisis



(XLXI I)

(XLVIII)

[R^5 = alquilo C_{1-6}] [B = un grupo protector adecuado] [E = halógeno]

364

ESQUEMA 23

En el Esquema 23, el éster de ácido 2-aminocinámico requerido (XLIX) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XLXI), en la que **Q** es como se ha definido anteriormente y **E** es halógeno, preferiblemente yodo, bromo o cloro, en presencia de una base adecuada. Una base adecuada es, por ejemplo, un alcóxido, carbonato, fluoruro o hidruro de metal alcalino o alcalino-térreo, tal como terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, fluoruro de potasio o hidruro de potasio. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen, pero no sin limitarse a ellos, acetona, metil-etil-cetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano o tetrahidrofurano (THF). Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a la temperatura de reflujo del disolvente (por ejemplo 200°C), habitualmente en el intervalo de 0°C a 100°C, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es en general de 2 minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas, sin embargo, si es necesario, se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. Cuando la reacción se efectúa, por ejemplo, a temperatura ambiente (v.g., 25°C) se puede aislar la indolina intermedia (XLX). La reacción a temperaturas más altas (v.g., 40 a 100°C) puede dar como resultado la formación del indol (XLXII). Habitualmente no se aísla la indolina intermedia (XLX) sino que, o bien (i) se hidroliza con formación simultánea del anillo de indol dando directamente un compuesto de fórmula (XLVIII) en condiciones clásicas conocidas por los expertos en la técnica, o (ii) se transforma en un compuesto de fórmula (XLXII) utilizando una base adecuada, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalino-térreo tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, o una base orgánica tal como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), piridina, pirrolidina, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, dietilisopropilamina, base de Hunig, terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, o similares, o un oxidante adecuado tal como nitrato de amonio y cerio (IV) (CAN), óxido de manganeso(IV), triacetato de manganeso(III), acetato de cobre (II)/aire, cloranil, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), N-óxido de N-metilmorfolina, o similares (por ejemplo, véase H. Dumoulin y col.; J. Heterocycl. Chem., 32, 1.703, 1995; H. Rapoport y col.; Tetrahedron Lett., 5.053, 1991; P.

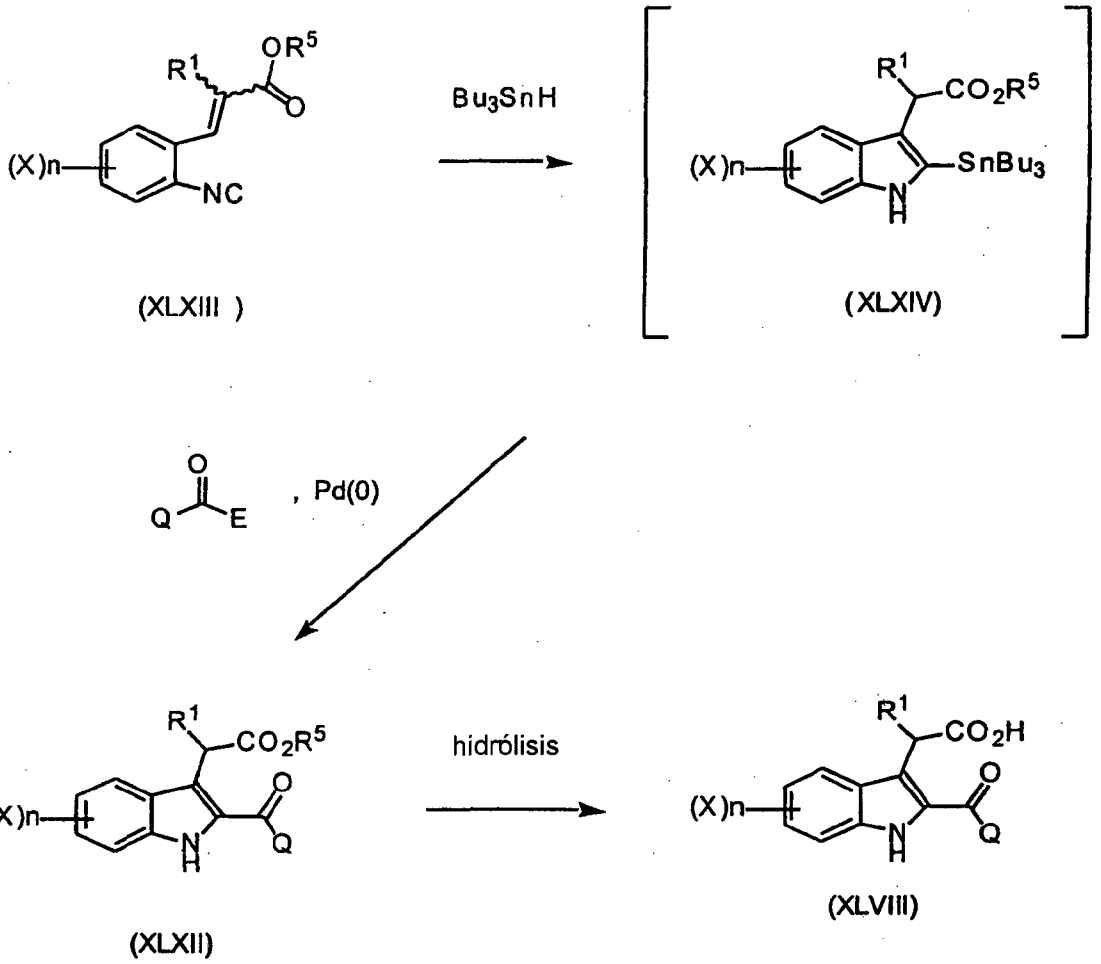
365

Martin y col.; Helv. Chim. Acta, 77, 111, 1994; Y. Kikugawa y col.; J. Chem. Soc. Perkins Trans 1, 7, 1.401, 1984; A. Goti y col.; Tetrahedron Lett., 6.567, 1996; L. S. Liebeskind y col.; J. Org. Chem, 61, 2.594, 1996). Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetona, metil-etil-cetona, acetonitrilo, dioxano o tetrahidrofurano (THF). Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, habitualmente en el intervalo de 15 a 60°C, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, en general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas, sin embargo, si es necesario, se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. Un compuesto de fórmula (XLXII) se puede hidrolizar fácilmente para dar un compuesto de fórmula (XLVIII) en condiciones clásicas.

ESQUEMA 24

En otra realización, un compuesto de fórmula (XLVIII), en la que **Q, X, R^1** y **n** se definen como antes, se puede preparar como se ilustra en el Esquema 24.

366



[R5 = alquilo C_{1-6}] [E = halo]

ESQUEMA 24

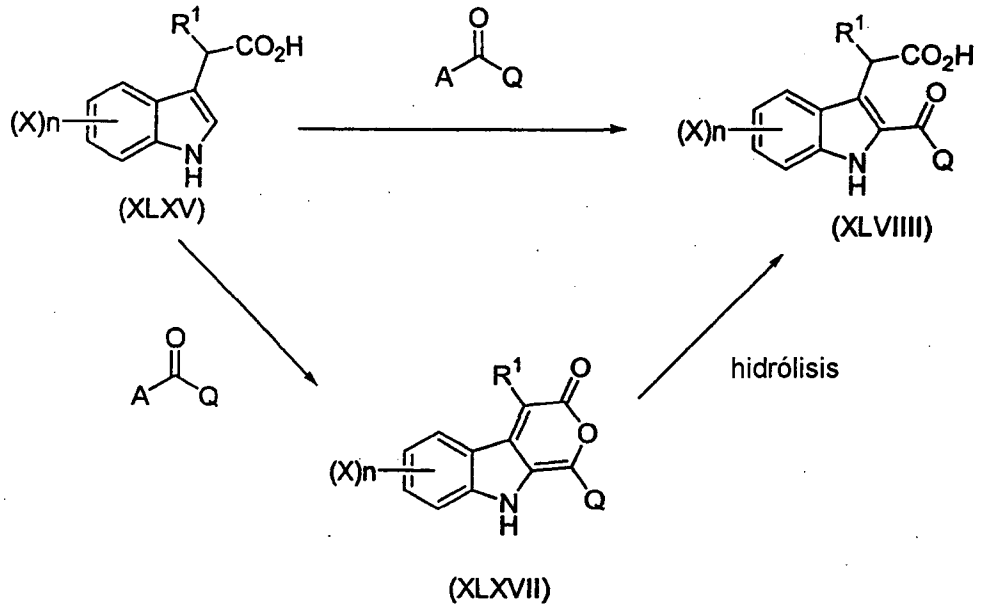
Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto de fórmula (XLXIII), en la que **R^1**, **R^5**, **X** y **n** se definen como antes, con un hidruro de trialquil-estaño, v.g., hidruro de tributil-estaño habitualmente en presencia de un iniciador de radicales tal como 2,2'-azabis-isobutironitrilo (AIBN), produce el 2-estannilindol intermedio (XIV) vía una ciclación radicálica intramolecular como se describe en J. Am. Chem. Soc., 116, 3.127 (1994); T. Fukuyama y col. El intermedio (XLXIV) generado *in situ* se trata subsiguientemente con un haluro de acilo, en el que **Q** y **E** son como se han definido anteriormente, en presencia de un catalizador de paladio adecuado de acuerdo con el procedimiento de Stille (por ejemplo véase J. K. Stille y col; J. Am. Chem. Soc.,

109, 813, 5.478 (1987) y J. Am. Chem. Soc., 106, 4.833 (1984)) para dar el indol (XLXII) que se puede hidrolizar a un compuesto de fórmula (XLVIII) por un procedimiento convencional.

Ejemplos del catalizador de paladio son tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), bis(dibencilidenacetona)paladio(0), bencil(cloro)-bis(trifenilfosfina)paladio(II), bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II).

ESQUEMA 25

En otra realización, un compuesto de fórmula (XLVIII), en la que **Q**, **X**, R^1 y **n** son como se han definido anteriormente, se puede preparar como se ilustra en el Esquema 25.



ESQUEMA 25

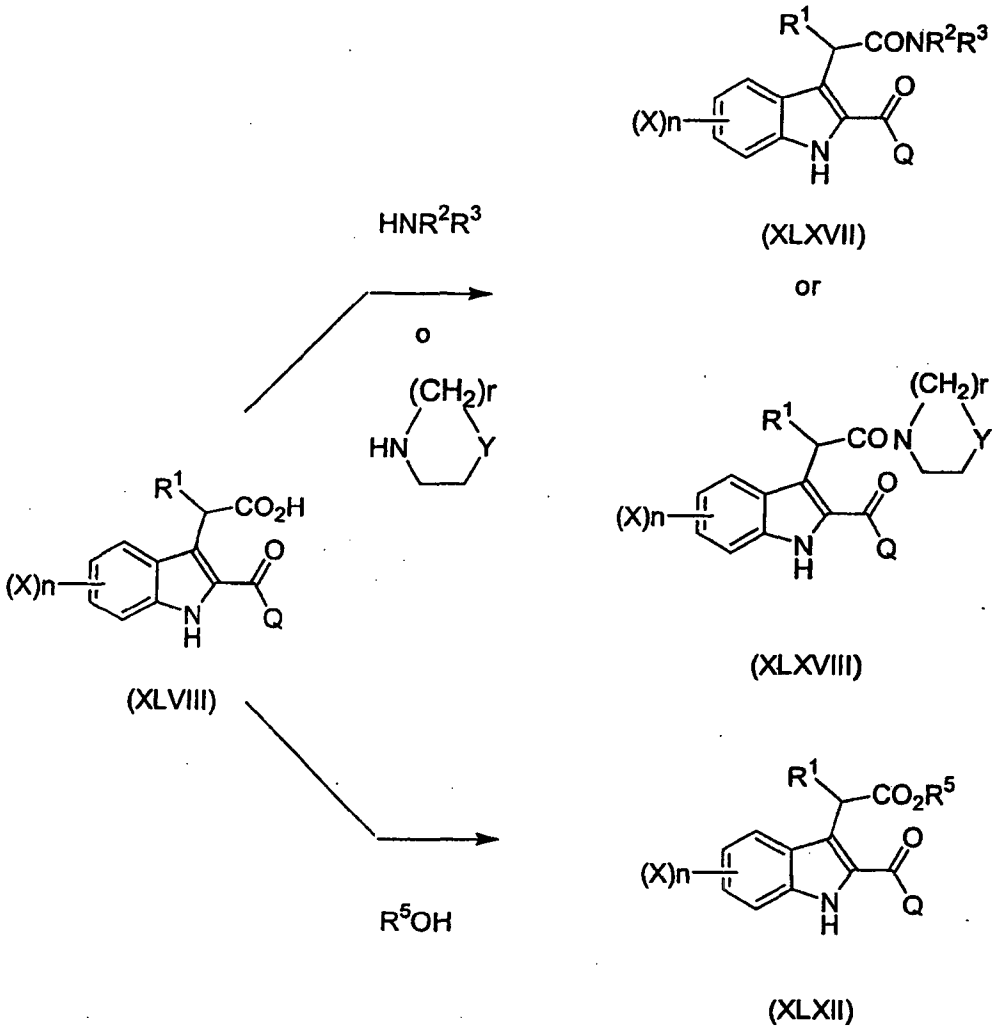
Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto (XLXV), en el que R^1, **X** y **n** son como se han definido anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula Q-C(O)-A dando un compuesto de fórmula (XLVIII), o un compuesto de fórmula (XLXVI) (véase, por ejemplo, U. Pindur y col., Liebigs Ann. Chem., 601 (1991) y C.J. Moody y col., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 3.249 (1988)) que se puede hidrolizar a un compuesto de fórmula (XLVIII) por un procedimiento convencional (véase, por ejemplo, E.B. Fray y col., Tetrahedron, 49, 439 (1993) y U. Pindur

y col, J. Heterocycl. Chem. 29, 145 (1992)). En un compuesto de fórmula A-C(O)-Q, **A** se define de manera que el compuesto A-C(O)-Q sea, por ejemplo, un haluro de acilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, anhídrido mixto carboxílico sulfónico, o similares. La reacción se puede efectuar en presencia o ausencia de catalizador, preferiblemente en presencia de catalizador tal como, trifluoruro de boro-éter dietílico, cloruro de estaño(IV), cloruro de aluminio, cloruro férrico, cloruro de zinc, yodo, hierro o similares. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, éter dietílico, diclorometano, 1,2-dicloroetano, disulfuro de carbono, nitrobenceno o nitrometano. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -78 a 210°C, habitualmente en el intervalo de -10°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, en general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas, sin embargo, si es necesario, se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos.

ESQUEMA 26

Los compuestos de ácido acético de fórmulas (XLVI) y (XLVIII) que están descritos en los Esquemas mencionados anteriormente, se pueden transformar fácilmente en la correspondiente amida, compuestos de fórmulas (XLXVII) Y (XLXVIII), o éster, compuesto de fórmula (XII), por cualquier método convencional conocido por los expertos en la técnica.

369



[R^5 = alquilo C_{1-6}]

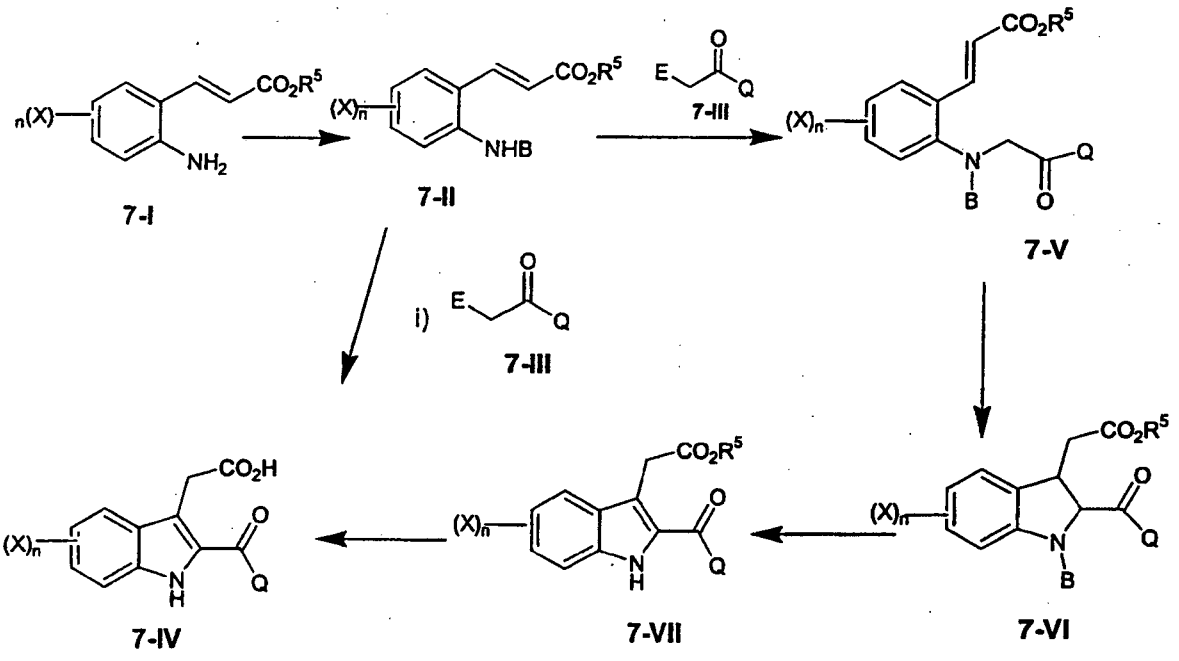
ESQUEMA 26

Como se muestra en el Esquema 26, los compuestos de fórmulas (XLXVII) y (XLXVIII) se pueden preparar fácilmente tratando los compuestos de ácido acético requeridos de fórmulas (XLVI) y (XLVIII) con una amina apropiada, en la **R^2, R^3, Y** y **r** son como se han descrito aquí en lo que antecede, en presencia de un reactivo copulante adecuado tal como, pero sin limitarse a ellos, 1-(dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (WSC), N,N'-diciclohexilcarbodiimidazol (DCC), carbonildiimidazol, fosforocianurato de dietilo (DEPC), o similares. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetona, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, tetrahidrofurano (THF) o piridina. Las temperaturas

370

de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40 a 150°C, habitualmente en el intervalo de 15°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, por lo general, de varios minutos a un día, preferiblemente de 30 minutos a 8 horas, sin embargo, si es necesario, se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. Los compuestos de fórmulas (XLXV) y (XLVIII) también se pueden transformar fácilmente en el correspondiente éster por métodos convencionales.

ESQUEMA 27



(donde **B** es un grupo protector adecuado, R^5 es alquilo C_{1-6}, **E** es halo, **Q**, **X** y **n** son como se han definido anteriormente).

En el Esquema 7, el material de partida de fórmula 7-I se puede preparar de acuerdo con métodos familiares para los expertos en la técnica, incluyendo uno o más procedimientos sintéticos descritos en R. W. Carling, P. D. Leeson, K. Moore, J. D. Smith, C. R. Moyes, J. Med. Chem., 1993, páginas 3.397-3.408.

El compuesto de fórmula 7-II se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-I por tratamiento con una base y un agente electrófilo en un disolvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, o piridina opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos alquilo (C_{1-4}), preferiblemente piridina.

371

Los electrófilos adecuados incluyen cloruro o anhídrido metanosulfonílico, o cloruro fenilsulfonílico en el que el resto fenilo de dicho fenilsulfonilo incluye opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre halo, nitro y alquilo (C_{1-4}). Disolventes adecuados incluyen diclorometano, dicloroetano, metil-terc-butil-éter, éter diisopropílico o tolueno, preferiblemente diclorometano. La temperatura de la reacción citada anteriormente puede variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente en torno a la temperatura ambiente (20-25°C) durante un período de aproximadamente 1 a 30 horas, preferiblemente aproximadamente 18 horas.

El compuesto de fórmula 7-IV se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-II por tratamiento con una primera base y un agente alquilante de la fórmula 7-III en presencia de un disolvente seguida por reacción con una segunda base seguida por reacción con un ácido. Primeras bases adecuadas incluyen carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato de potasio. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, metil-etil-cetona, acetona o tetrahidrofurano, preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La reacción mencionada anteriormente se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a la temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de tiempo de aproximadamente 10 minutos a 5 horas, típicamente 15 minutos. Segundas bases adecuadas incluyen una solución acuosa de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, terc-pentóxido de sodio (seguido de agua), metóxido de sodio (seguido de agua) o terc-butóxido de potasio (seguido de agua), preferiblemente hidróxido de sodio. La reacción con la segunda base se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C, preferiblemente 100°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a 24 horas, típicamente 8 horas. Los ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o cloruro amónico acuosos, preferiblemente ácido clorhídrico. La reacción con el ácido se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a 50°C, preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C, durante un período de tiempo de aproximadamente 1/2 hora a aproximadamente 6 horas, típicamente aproximadamente 1 hora.

Alternativamente, la conversión del compuesto del fórmula 7-II en un compuesto de fórmula 7-IV se puede realizar en etapas. El compuesto de fórmula 7-V

372

se puede preparar a partir del compuesto de fórmula 7-II por tratamiento con una base y un agente alquilante de fórmula 7-III en presencia de un disolvente. Las bases adecuadas incluyen carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato de potasio. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, metil-etil-cetona, acetona o tetrahidrofurano, preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La temperatura para la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de tiempo de aproximadamente 10 minutos a 40 minutos, típicamente 30 minutos.

El compuesto de fórmula 7-VI se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-V por reacción con una base en presencia de un disolvente. Las bases adecuadas incluyen carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o carbonato de cesio, preferiblemente carbonato de potasio. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, metil-etil-cetona, acetona o tetrahidrofurano, preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La temperatura para la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a 6 horas, preferiblemente 4 horas.

El compuesto de fórmula 7-VII se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-VI por reacción con una base en un disolvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,1,3,3-tetrametilguanidina, terc-pentóxido de sodio, metóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, preferiblemente metóxido de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno o terc-butóxido de potasio. Los disolventes adecuados incluyen N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, metil-etil-cetona, acetona o tetrahidrofurano, preferiblemente N,N-dimetilacetamida. La temperatura para la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 0°C a 100°C, preferiblemente temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de 30 minutos a 5 horas, preferiblemente 1 hora.

El compuesto de fórmula 7-IV se prepara a partir de un compuesto de fórmula 7-VII por tratamiento con una base en un disolvente adecuado. Las bases adecuadas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio,

373

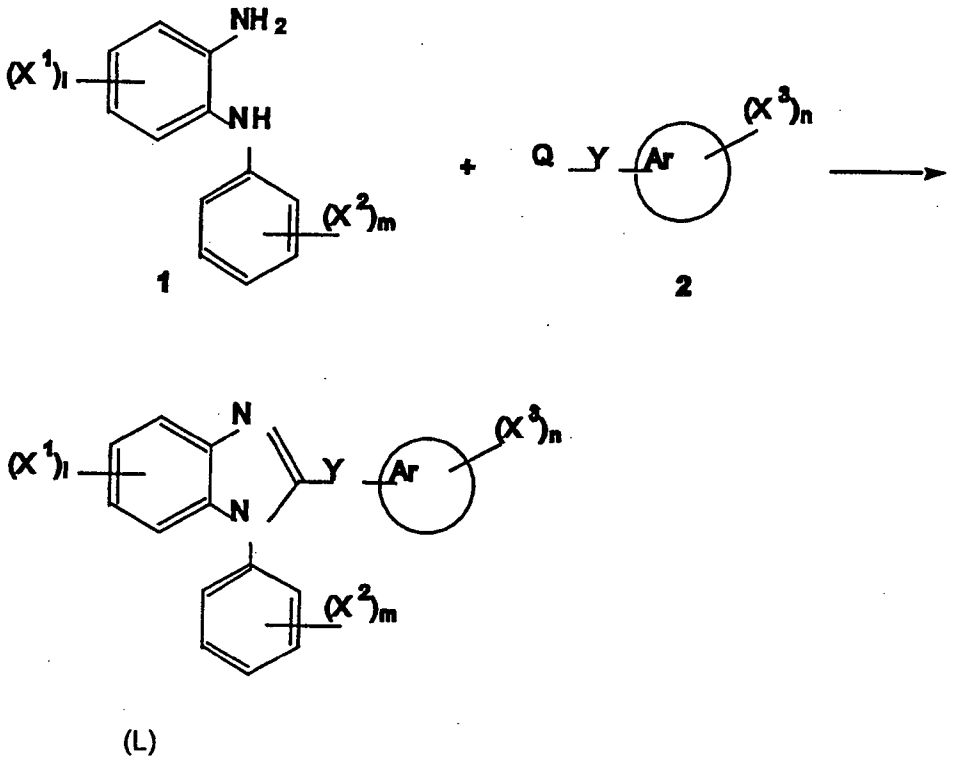
carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, terc-pentóxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, preferiblemente hidróxido de sodio. Los disolventes adecuados incluyen un mezcla acuosa de metanol, etanol, alcohol isopropílico o tetrahidrofurano, preferiblemente metanol, que contiene agua. La temperatura para la reacción mencionada anteriormente puede variar de aproximadamente 10°C a 100°C, preferiblemente temperatura ambiente (20-25°C), durante un período de 12 a 48 horas, preferiblemente 24 horas, para proporcionar la sal de carboxilato del compuesto de fórmula 7-IV que después se puede tratar con un ácido para proporcionar el compuesto de fórmula 7-IV.

El compuesto de fórmula 7-VI tiene átomos asimétricos y por lo tanto existe en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físicas y químicas por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo por cromatografía o cristalización fraccionada. El uso de todos estos isómeros, incluyendo las mezclas de diastereoisómeros y los enantiómeros puros, se considera que forman parte de la presente invención.

Un compuesto de fórmula (L) se puede preparar por cualquier procedimiento sintético aplicable a compuestos de estructura relacionada conocidos por los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos representativos que se describen en los Esquemas 28-34 son ilustrativos de la invención en los que, salvo indicación en contrario, **Ar**, $\mathbf{X^1}$, $\mathbf{X^2}$, $\mathbf{X^3}$ e **Y** son como se han definido aquí en lo que antecede. Para la síntesis de compuestos de estructura relacionada a la de los compuestos de la presente invención, véase "Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compunds" in Heterocyclic Compunds, vol. 40, Preson, P. N. Compilador John Wiley & Sons, NY, 1981.

3747

ESQUEMA 28



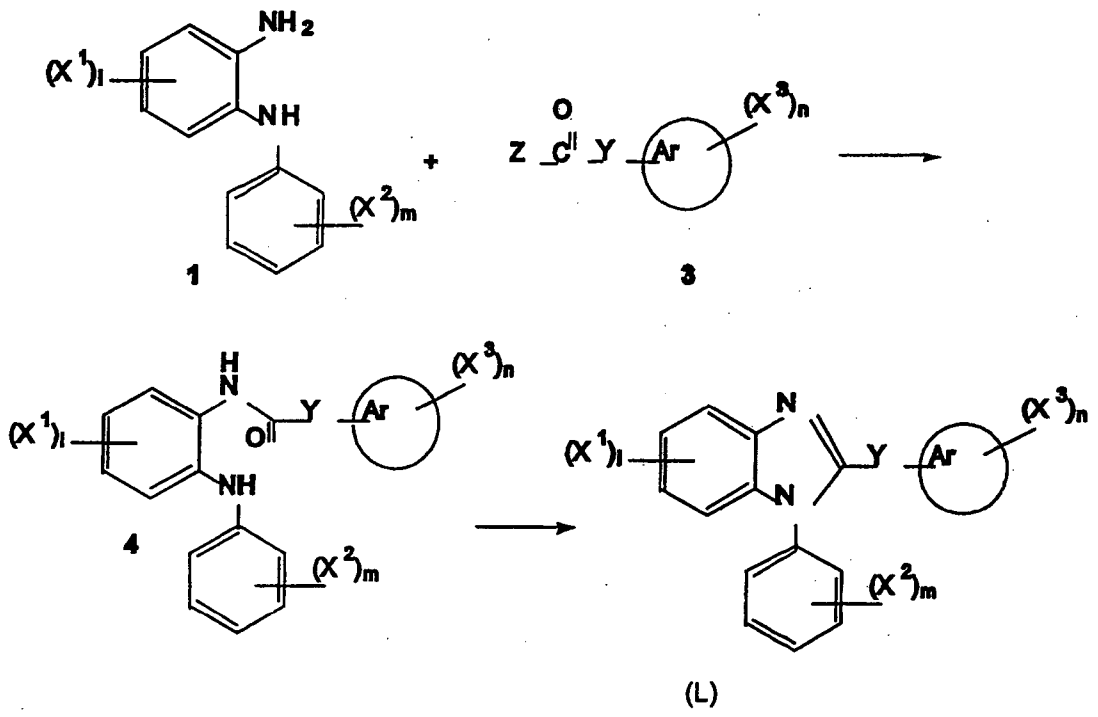
(L)

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (L) se puede preparar de acuerdo con la reacción representada en el Esquema I. En el presente ejemplo, un compuesto de fenilendiamina de fórmula 1 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 2 en la que el grupo **Q** es un resto de un ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, carboxamida, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, orto-éster, imino-éter, un carbaldehído o similares. La reacción se puede efectuar en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen benceno, tolueno, xileno, piridina, 1,2-dicloroetano, orto-diclorobenceno, nitrobenceno y diclorometano. Preferiblemente, la reacción se efectúa en presencia de un promotor tal como ácido clorhídrico, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, éter etílico de ácido polifosfórico, éter trimetilsilílico de ácido polifosfórico, ácido p-toluenosulfónico, cloruro de zinc (II) o similares. Cuando un compuesto de fórmula 2 es carboxaldehído, la reacción se puede efectuar en presencia de un oxidante tal como acetato cúprico, cloranil, o similares. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de

375

-40°C a 250°C, habitualmente en el intervalo de 20°C a 200°C, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción puede variar, por lo general, de 5 minutos a 6 días, preferiblemente de 20 minutos a 1 día. Alternativamente, la reacción se puede efectuar en un tubo sellado o un autoclave bajo presión media (1-10 kg/cm^2) a alta (20-200 kg/cm^2) para acelerarla, preferiblemente en el intervalo de 2 a 150 kg/cm^2.

ESQUEMA 29



Alternativamente, los compuestos de fórmula (L) se pueden preparar por un procedimiento en dos etapas a partir de compuestos de fenilendiamina de fórmula 1 vía los compuestos de (N-acilamino)-fenilamina de fórmula 4 como se muestran en el Esquema 29. En la primera etapa, un compuesto de fenilendiamina de fórmula 1 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 3, en la que **Z** se selecciona entre halo, OH, -OR (**R** es alquilo C_{1-4}), -NH_2 y -OC(O)Y-Ar-(X3)n, por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica para formar amidas de fórmula 4. Por ejemplo, cuando un compuesto de fórmula 3 es ácido carboxílico (es decir, **Z** es OH), la reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un reactivo

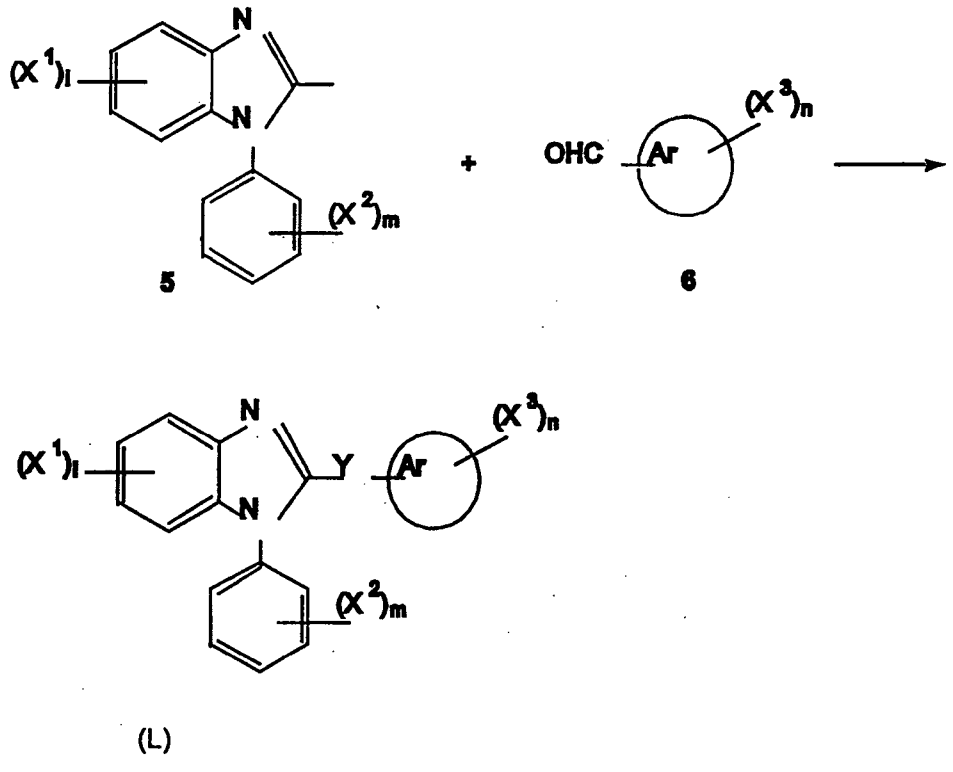
376

copulante tal como 1-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), N,N-diciclohexilcarbodiimidazol (DCC), carbonildiimidazol, éster dietílico de ácido cianofosfónico o similares. Los disolventes inertes a la reacción preferidos incluyen acetona, acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano y piridina.

En la siguiente etapa, los compuestos de fórmula (L) se proporcionan por ciclación de los compuestos de fórmula 4. La reacción se puede efectuar en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen benceno, tolueno, xileno, piridina, 1,2-dicloroetano, orto-diclorobenceno, nitrobenceno, diclorometano y etanol. Preferiblemente, la reacción se efectúa en presencia de un promotor tal como ácido clorhídrico, ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, oxicloruro de fósforo, éter etílico de ácido polifosfórico, éter trimetilsilílico de ácido polifosfórico, cloruro de tionilo, ácido p-toluenosulfónico, o similares. Alternativamente, la reacción de ciclación se puede realizar en condiciones de reacción de tipo Mitsunobu, por ejemplo, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 250°C, habitualmente en el intervalo de 20°C a 200°C, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción puede variar, por lo general, de 5 minutos a 6 días, preferiblemente de 20 minutos a 1 día.

377

ESQUEMA 30



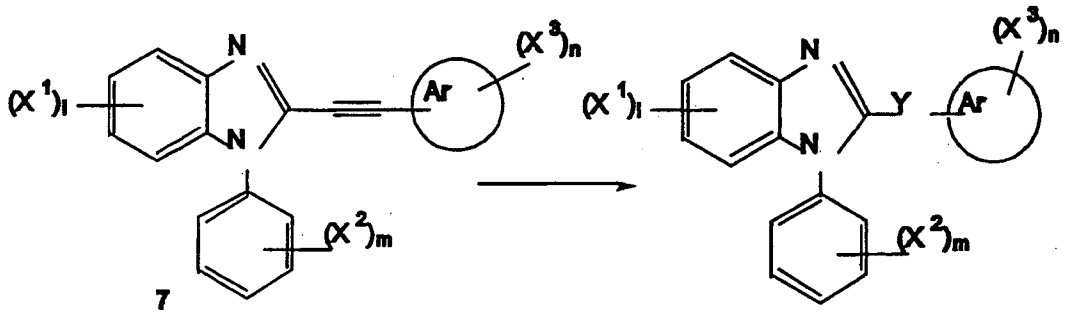
(L)

En otra realización, los compuestos de fórmula (L) en la que **Y** es C(H) = C(H) se pueden preparar como se indica en el Esquema 30. Así, los compuestos de 2-metil-bencimidazol de fórmula 5 se hacen reaccionar con aldehídos de fórmula 6 en presencia o ausencia de base. Cuando dicha reacción se efectúa en ausencia de base, la reacción se realiza preferiblemente en un tubo cerrado herméticamente o en un autoclave bajo presión media (1-10 kg/cm^2) a alta (20-200 kg/cm^2), preferiblemente en el intervalo de 2 a 150 kg/cm^2. La reacción se puede efectuar en presencia o ausencia de un disolvente inerte a la reacción. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, nitrobenceno, ácido acético, anhídrido acético y similares. Las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100°C a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 20°C a 200°C, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción puede variar, por lo general, de 5 minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. Cuando dicha reacción se

3787

efectúa en presencia de una base, las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de -100°C a 250°C, preferiblemente en el intervalo de -80°C a 20°C, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen THF, benceno, tolueno y xilenos. El tiempo de reacción puede variar, por lo general, de 5 minutos a un día, preferiblemente de 20 minutos a 5 horas, sin embargo, si es necesario, se pueden emplear tiempos de reacción más cortos o más largos. Las bases preferidas incluyen, por ejemplo, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalinotérreo, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; una amina tal como trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, piperidina o dimetilaminopiridina; y un alquil-litio tal como n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio, metil-litio o diisopropilamiduro de litio.

ESQUEMA 31

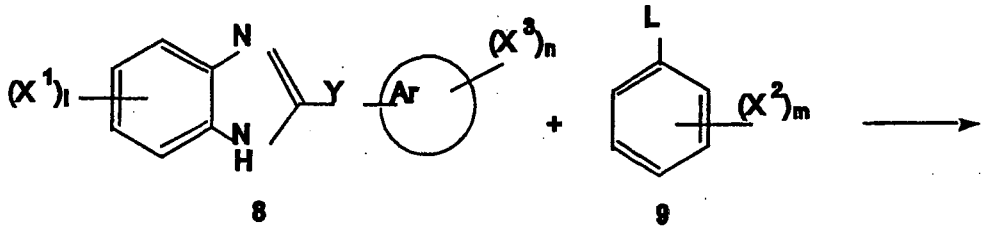


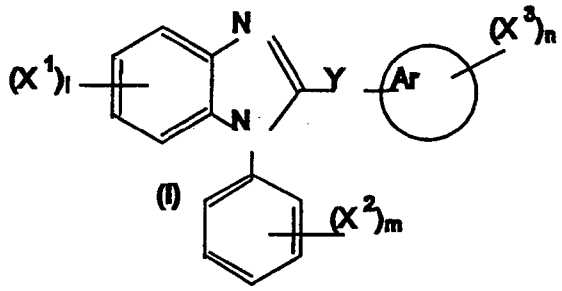
En otra realización, los compuestos de fórmula (L) en la que **Y** es C(H) = C(H) se pueden preparar por hidrogenación parcial de un compuesto de fórmula (L) en la que **Y** es C-≡-C como se representa en el Esquema 31. Los catalizadores preferidos incluyen, por ejemplo, catalizadores basados en níquel tales como níquel P-2 y boruro de níquel (Choi, J; Yoon, N. M. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 1.057) y catalizadores basados en paladio tales como el catalizador de Lindlar y Pd/W. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico y éter diisopropílico. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el

379

intervalo de -40°C a 200°C, habitualmente en el intervalo de 20°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, por lo general, de 5 minutos a 6 días, preferiblemente de 100 minutos a 5 días.

ESQUEMA 32





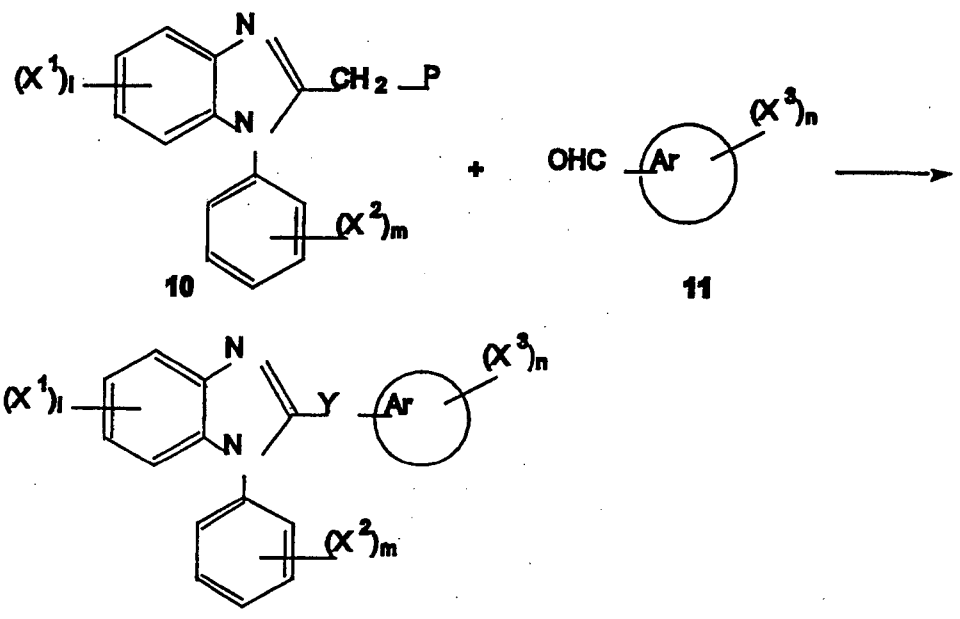
(L)

Los compuestos de fórmula (L) también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 8 con un compuesto de fórmula 9 de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 32. En el Esquema 32, el compuesto de fórmula 8 se puede sintetizar por cualquiera de los métodos descritos en los Esquemas 28 a 31 aquí en lo que antecede. El grupo L de los compuestos de fórmula 9 se selecciona entre grupos desplazables adecuados, por ejemplo, halo tal como fluoro, cloro, bromo o yodo, y sulfoniloxi tal como trifluorometanosulfoniloxi, metanosulfoniloxi o p-toluenosulfoniloxi, todos ellos fácilmente obtenibles por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Preferiblemente, la presente reacción se efectúa en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un hidróxido, alcóxido, carbonato o hidruro de metal alcalino o alcalino-térreo, tal como

380

hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, o en presencia de una base orgánica, por ejemplo una amina, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilamina o dimetilaminopiridina. Los disolventes preferidos inertes a la reacción incluyen acetona, acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano y piridina. Las temperaturas de reacción están preferiblemente en el intervalo de -40°C a 200°C, habitualmente en el intervalo de 20°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero si es necesario, se pueden emplear temperaturas más bajas o más altas. El tiempo de reacción es, por lo general, de 5 minutos a 6 días, preferiblemente de 30 minutos a 5 días. Convenientemente, la reacción se puede efectuar en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), cobre (0), cloruro cuproso, óxido cuproso, yoduro cuproso, bromuro cuproso o cloruro cuproso.

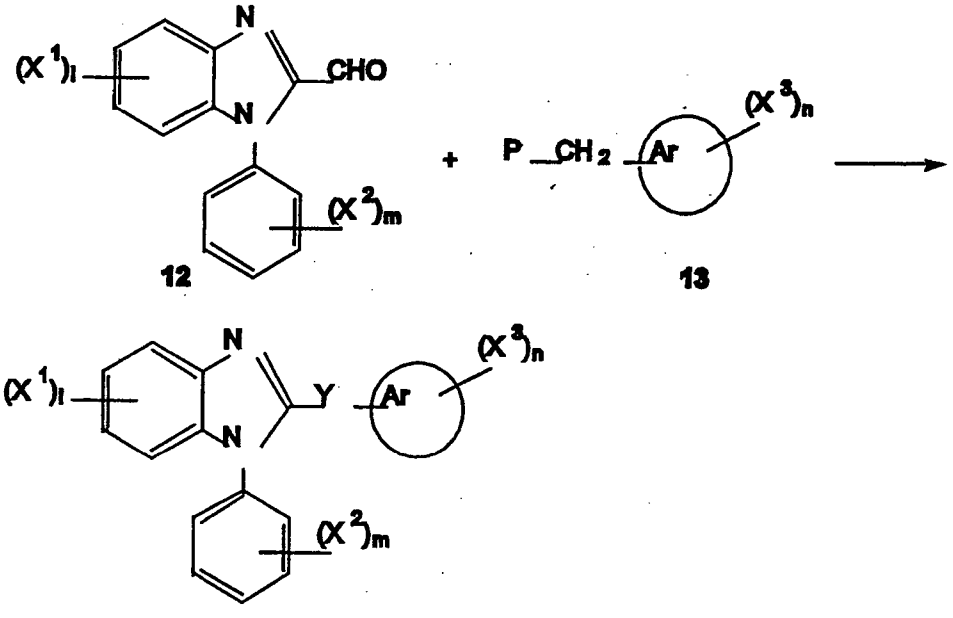
ESQUEMA 33



(L)

381

ESQUEMA VII



(L)

Alternativamente, los compuestos de fórmula (L) en la que **Y** es C(H) = C(H) se pueden preparar por reacción de un aldehído adecuado con una sal de fosfonio (Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. Chem. Rev. 1989, 89, 863) o dialquil-fosfonato adecuada (Seguineau; Villieras, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 477) como se representa en los Esquemas 33 y 34, en los que **P** es una sal de fosfonio o dialquil-fosfonato adecuada. Para referencias apropiadas, véase DE1939809A.

El término "tratar", como se utiliza aquí, se refiere a retardar o invertir el progreso de, o aliviar o prevenir ya sea el trastorno o la condición a la que se aplica el término "tratar", o uno o más síntomas de dicho trastorno o condición. El término "tratamiento", como se utiliza aquí, se refiere al acto de tratar una enfermedad o condición, según el término "tratar" definido anteriormente.

Esta invención se refiere tanto a métodos de tratamiento de migraña en los que se administran juntos el agonista del receptor $5HT_1$, cafeína con un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2) como parte de la misma composición farmacéutica, así como a los métodos en los que estos tres agentes activos se administran por separado, como parte de un régimen de dosificación apropiado diseñado para obtener

382

los beneficios de la terapia de combinación. El régimen de dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis administrada, y los intervalos entre dosis de los agentes activos dependerán del agonista de $5HT_1$ y del inhibidor de COX-2 que se estén utilizando, del tipo de formulaciones farmacéuticas que se estén utilizando, de las características del sujeto que se esté tratando y de la intensidad de la migraña. En general, para llevar a cabo los métodos de esta invención, el agonista del receptor $5HT_1$ se administrará por vía oral a un ser humano adulto con un peso medio de 70 kg en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg al día, en dosis únicas o fraccionadas, y la cafeína y el inhibidor de COX-2 se administrarán en dosis únicas o fraccionadas. La cafeína se administrará en cantidades en el intervalo de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 200 mg al día, preferiblemente alrededor de 30 mg a alrededor de 100 mg al día, dependiendo de la intensidad del dolor de cabeza y de la ruta de administración. Los inhibidores de COX-2 se administrarán, generalmente, en cantidades comprendidas en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mg al día, dependiendo del inhibidor de COX-2, de la intensidad del dolor de cabeza y de la ruta de administración. Los inhibidores de COX-2 se pueden administrar por vía oral, intranasal, intravenosa, como supositorio rectal o utilizando una formulación "flash" (es decir, dejando que la medicación se disuelva en la boca sin necesidad de utilizar agua).

Las Tablas siguientes ilustran los intervalos de dosificación preferidos para ciertos agonistas específicos de $5HT_1$ cuando se utilizan en combinación con inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2).

383

TABLA 1

AGONISTA DE $5HT_1$	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN PARA LA MEDICACIÓN TOMADA	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN PARA LA MEDICACIÓN TOMADA INTRANASALMENTE (mg)
Eletriptano	20 a 80	-
Rizatriptano	5 a 10	-
Zolmitriptano	1 a 5	-
Sumatriptano	25 a 100	5 a 20
Naratriptano	1 a 5	-
Dihidroergotamina	-	0,5 a 2
Ergotamina	0,5 a 2	-

TABLA 2

CAFEÍNA	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN (mg)
	15 a 200

TABLA 3

Inhibidores de COX-2	INTERVALO DE DOSIFICACIÓN (mg) P.O.
VIOXX®	10 a 100

Los agonistas del receptor $5HT_1$ con cafeína y un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2) que se emplean en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden administrar a solas (tres agentes activos administrados juntos o separados) o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Pueden formularse de manera convencional utilizando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Tales compuestos se pueden administrar por vía oral, bucal, intranasal, parenteral (v.g., intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal, o en forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

Para administración oral (los tres agentes activos administrados juntos o

separados), las composiciones farmacéuticas pueden tener forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas que se preparan por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (v.g., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil-metilcelulosa); cargas (v.g., lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio), lubricantes (v.g., estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (almidón de patata o almidón-glicolato sódico); o agentes humectantes (v.g., lauril-sulfato de sodio). Los comprimidos se pueden revestir por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tener forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para reconstituirlo con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden obtenerse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (v.g., jarabe de sorbitol, metil-celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (v.g., lecitina o acacia); vehículos no acuosos (v.g., aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico); y conservantes (v.g., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

Para administración bucal, la composición (tres agentes activos administrados juntos o por separado) pueden tener forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Los agonistas de $5HT_1$ de la invención y sus sales con un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2) se pueden formular para administración parenteral (tres agentes activos administrados juntos o por separado) por inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateterización convencionales o infusión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria, v.g., en ampollas o envases multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tener formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Alternativamente, los ingredientes activos (tres agentes activos administrados juntos o por separado) pueden estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, v.g., agua exenta estéril de pirógenos, antes de su uso.

Los agonistas de $5HT_1$ de estas invención y sus sales con cafeína y un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2) también se pueden formular (tres agentes activos administrados juntos o por separado) en composiciones rectales tales como

385

supositorios o enemas de retención, v.g., que contengan bases convencionales de supositorios tales como manteca de cacao y otros glicéridos.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención (tres agentes activos administrados juntos o por separado) se liberan convenientemente en forma de una solución o suspensión a partir de un envase pulverizador de bomba que es estrujado o bombeado por el paciente o como una presentación de pulverizador en aerosol a partir de un envase presurizado o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, v.g., dicloro-difluorometano, tricloro-trifluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación pueden ser determinada proporcionando una válvula para descargar una cantidad medida. El contenedor presurizado o nebulizador pueden contener una solución o suspensión del compuesto activo. Se pueden formular cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, a partir de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las formulaciones en aerosol (tres agentes activos administrados juntos o por separado) para el tratamiento de migraña en seres humanos adultos de tamaño medio se preparan preferiblemente de manera que cada dosis medida o aplicación de aerosol contiene 20 μg a 1.000 μg de los compuestos activos de la invención. La dosis diaria global con un aerosol generalmente estará dentro del intervalo de aproximadamente 100 μg a 10 mg. La administración se podrá hacerse varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, dando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

La actividad agonista del receptor $5HT_1$ de un compuesto o sal se puede medir en ensayos de unión a receptores *in vitro*, como se describe para el receptor $5HT_{1A}$, utilizando corteza cerebral de rata como fuente del receptor y [^{3}H]8-OH-DPAT como radioligando (D. Hoyer y col., Europ. J. Pharmacol., 1985; 118: 13) y como se describe para el receptor $5HT_{1D}$, utilizando caudado bovino como fuente de receptor y [^{3}H]5-HT como radioligando (R.E. Heuring y S.J. Peroutka, J. Neuroscience, 1987; 7: 894).

La actividad *in vitro* de un compuesto en el sitio de unión a $5HT_{1D}$ se puede determinar de acuerdo con el procedimiento siguiente. Se homogeneiza tejido de caudado bovino y se suspende en 20 volúmenes de un tampón que contiene TRIS-hidrocloruro (hidrocloruro de tris[hidroximetil]aminometano) 50 mM a pH 7,7.

386

Después se centrifuga el homogenato a 45.000 G durante 10 minutos. Luego se descarta el sobrenadante y el sedimento resultante se resuspende en aproximadamente 20 volúmenes de tampón TRIS-hidrocloruro 50 mM a pH 7,7. Después, esta suspensión se preincuba durante 15 minutos a 37°C, después de lo cual la suspensión se centrifuga de nuevo a 45.000 G durante 10 minutos y el sobrenadante se descarta. El sedimento resultante (aproximadamente 1 gramo) se resuspende en 150 ml de un tampón de TRIS-hidrocloruro 15 mM que contiene 0,01 por ciento de ácido ascórbico con un pH final de 7,7 y que contiene también pargilina 10 mM y cloruro de calcio 4 mM ($CaCl_2$). La suspensión se mantiene en hielo al menos 30 minutos antes de utilizarla.

Luego se incuba el inhibidor, testigo o vehículo, de acuerdo con el siguiente procedimiento. A 50 ml de una solución de 20% de dimetil-sulfóxido (DMSO)/80% de agua destilada se añaden 200 ml de 5-hidroxitriptamina tritiada (2 nM) un tampón de TRIS-hidrocloruro 50 mM que contiene 0,01 por ciento de ácido ascórbico a pH 7,7 y que contiene también pargilina 10 mM y cloruro de calcio 4 mM, más 8-hidroxi-DPAT (dipropilaminotetralina) 100 nM y mesulergina 100 nM. A esta mezcla, se añaden 750 ml de tejido caudado bovino, y la suspensión resultante se somete a vórtice para garantizar una suspensión homogénea. Después, la suspensión se incuba en un baño de agua con sacudimiento durante 30 minutos a 25°C. Una vez terminada la incubación, la suspensión se filtra utilizando filtros de fibra de vidrio (v.g., filtros Whatman GF/B). Luego, el sedimento se lava tres veces con 4 ml de un tampón de TRIS-hidrocloruro 50 mM a pH 7,7. Después, el sedimento se pone en un vial de centelleo con 5 ml de fluido de centelleo (aquasol 2), y se deja asentar durante una noche. Se puede calcular la inhibición porcentual para cada dosis del compuesto. Después se puede calcular un valor de CI_{50} a partir de los valores de inhibición porcentual.

La capacidad de un compuesto o sal para unirse a receptores $5HT_{1A}$ se puede determinar de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se homogeneiza tejido de corteza cerebral de ratas y se divide en muestras de 1 gramo y se diluye con 10 volúmenes de solución de sacarosa 0,32 M. Después la suspensión se centrifuga a 900 G durante 10 minutos y el sobrenadante se separa y se recentrifuga a 70.000 G durante 15 minutos. El sobrenadante se descarta y el sedimento se resuspende en 10 volúmenes de TRIS-hidrocloruro 15 mM a pH 7,5. La suspensión se deja incubar durante 15 minutos a 37°C. Una vez terminada la preincubación, la suspensión se

centrifuga a 70.000 G durante 15 minutos y el sobrenadante se descarta. El sedimento de tejido resultante se resuspende en un tampón de TRIS-hidrocloruro 50 mM a pH 7,7 que contiene cloruro de calcio 4 mM y 0,01 por ciento de ácido ascórbico. El tejido se guarda a -70°C hasta que está listo para el experimento. El tejido se puede descongelar inmediatamente antes de su uso, diluirlo con pargilina 10 mM y mantenerlo sobre hielo.

Después se incuba el tejido de acuerdo con el procedimiento siguiente. Se preparan cincuenta microlitros de testigo, inhibidor o vehículo (concentración final 1 por ciento de DMSO) y varias dosificaciones. A esta solución se añaden 200 ml de DPAT tritiado a una concentración de 1,5 nM en un tampón de TRIS-hidrocloruro 50 mM a pH 7,7 que contiene cloruro de calcio 4 mM, 0,01 por ciento de ácido ascórbico y pargilina. A esta solución se añaden luego 750 ml de tejido y la suspensión resultante se somete a vórtice para garantizar la homogeneidad. Luego se incuba la suspensión en un baño de agua con sacudimiento durante 30 minutos a 37°C. Después, la solución se filtra, se lava dos veces con 4 ml de TRIS-hidrocloruro 10 mM a pH 7,5 que contiene cloruro de sodio 154 mM. Se calcula la inhibición porcentual para cada dosis de compuesto, testigo o vehículo. Se calculan los valores de CI_{50} a partir de los valores de inhibición porcentual.

Las actividades agonista y antagonista de los compuestos en los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1D} se pueden determinar utilizando una sola concentración de saturación, de acuerdo con el procedimiento siguiente. Se decapitan cobayas Hartley machos y se separan los receptores 5-HT_{1A} por disección del hipocampo, mientras que los receptores 5-HT_{1D} se obtienen cortando hasta 350 mM, en un cortador de tejidos McIlwain, y separando por disección la sustancia negra de los cortes apropiados. Los tejidos individuales se homogeneizan en tampón HEPES 5 mM que contiene EGTA 1 mM (pH 7,5) utilizando un homogeneizador manual de vidrio-Teflon® y se centrifugan a 35.000 g durante 10 minutos a 4°C. Los sedimentos se resuspenden en tampón HEPES 100 mM que contiene EGTA 1 mM (pH 7,5) hasta una concentración final de proteína de 20 mg (hipocampo) o 5 mg (sustancia negra) de proteína por tubo. Se añaden los siguientes agentes de manera que la mezcla de reacción en cada tubo contenga $MgCl_2$ 2,0 mM, ATP 0,5 mM, cAMP 1,0 mM, IBMX 0,5 mM, fosfocreatina 10 mM, creatina-fosfoquinasa 0,31 mg/ml, GTP 100 mM y 0,5-1 microcurios de [^{32}P]-ATP (30 Ci/mmol: NEG-003 - New England Nuclear). Se inicia la incubación por adición de tejido a tubos de microcentrífuga siliconizados (por

triplicado) a 30°C durante 15 minutos. Cada tubo recibe 20 ml de tejido, 10 ml de fármaco o tampón (a 10 X concentración final), 10 ml de agonista 32 nM o tampón (a 10 X concentración final), 20 ml de forscolina (concentración final 3 mM) y 40 ml de la mezcla de reacción precedente. La incubación se termina por adición de 100 ml de SDS al 2%, cAMP 1,3 mM, solución de ATP 45 mM que contiene 40.000 dpm de [^{3}H]-cAMP (30 Ci/mmol: NET-275 - New England Nuclear) para vigilar la recuperación de cAMP a partir de las columnas. La separación de [^{32}P]-ATP y [^{32}P]-cAMP se produce utilizando el método de Salomon y col., Analitical Biochemistry, 1974, 58, 541-548. La radiactividad se cuantifica por recuento por centelleo del líquido. La inhibición máxima se define por (R)-8-OH-DPAT 10 mM para receptores 5-HT$_{1A}$, y 5-HT 320 nM para receptores 5-HT$_{1D}$. Las inhibiciones porcentuales por los compuestos de ensayo se calculan después en relación con el efecto inhibidor de (R)-8-OH-DPAT para receptores 5-HT$_{1A}$ o 5-HT para receptores 5-HT$_{1D}$. La inversión de la inhibición inducida por agonista de actividad de adenilato-ciclasa estimulada por forscolina se calcula en relación con el efecto agonista 32 nM.

Los compuestos se pueden ensayar para determinar su actividad *in vivo* en una prueba de antagonismo de hipotermia inducida por agonista de 5-HT$_{1D}$ en cobayas de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Como sujetos en el experimento, se utilizan cobayas Hartley machos de Charles River, de 250-275 gramos de peso a la llegada y 300-600 gramos en el ensayo. Los cobayas se alojan en condiciones normales de laboratorio según una pauta de iluminación desde las 7 a.m. hasta las 7 p.m. durante al menos siete días antes del experimento. Disponen libremente de agua y comida hasta el momento del ensayo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como soluciones en un volumen de 1 ml por kg. El vehículo utilizado se varía dependiendo de la solubilidad del compuesto. Los compuestos de ensayo se administran típicamente, o bien sesenta minutos oralmente (p.o.) o 0 minutos subcutáneamente (s.c.) antes que un agonista de 5-HT$_{1D}$, tal como [3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(3-nitropiridin-3-il)-amina, que se puede preparar como se describe en la Patente PCT N° de publicación WO 93/11106, publicada el 10 de Junio de 1993, que se administra a una dosis de 5,6 mg/kg, s.c. Antes de tomar la primera lectura de la temperatura, cada cobaya se sitúa en una caja de zapatos de plástico transparente que contiene virutas de madera y un suelo de rejilla metálica y se dejan aclimatar al entorno

durante 30 minutos. Luego son animales se devuelven a la misma caja de zapatos después de cada lectura de la temperatura. Antes de cada medición de temperatura, cada animal se sujeta firmemente con una mano durante un período de 30 segundos. Se utiliza un termómetro digital con una pequeña sonda para animales para las mediciones de temperatura. La sonda está hecha de nailon semiflexible con un extremo de epoxi. La sonda de temperatura se inserta 6 cm en el recto y se mantiene allí durante 30 segundos o hasta que se obtiene un registro estable. Después se registran las temperaturas.

En experimentos de rastreo p.o., se hace una lectura de la temperatura basal "antes del fármaco" a un tiempo de -90 minutos, se administra el compuesto de ensayo a un tiempo de -60 minutos y se toma una lectura adicional a un tiempo de -30 minutos. Luego se administra el agonista de 5-HT_{1D} a 0 minutos y se toman las temperaturas 30, 60, 120 y 240 minutos más tarde.

En experimentos de rastreo subcutáneos, se hace una lectura de la temperatura basal antes del fármaco a tiempo -30 minutos. El compuesto de ensayo y los agonistas de 5-HT_{1D} se administran simultáneamente y se toman las temperaturas 30, 60, 120 y 240 minutos más tarde.

Se analizan los datos por análisis de variantes de dos vías con medidas repetidas en análisis de Newman-Keuls post hoc.

La actividad del agonista de 5-HT_1 se puede determinar por ensayos de unión al receptor *in vitro*, como se describe para el receptor 5-HT_{1A} utilizando corteza cerebral de rata como fuente del receptor y [^{3}H]-8-OH-DPAT como radioligando [D. Hoyer y col., Eur. J. Pharm., 118, 13 (1985)] y como se describe para el receptor 5-HT_{1D} utilizando caudado bovino como fuente receptora y [^{3}H]-serotonina como radioligando [R.E. Heuring y S.J. Peroutka, J. Neuroscience, 7, 894 (1987)]. De los compuestos activos ensayados, todos presentaron una CI_{50} en cualquiera de los ensayos de 1 mM o menos.

Los compuestos y sus sales se pueden evaluar como agentes anti-migraña ensayando el grado en el que mimetizan a sumatriptano en la contracción de tira de vena safenosa aislada de perro (P.P.A. Humphrey y col., Br. J. Pharmacol., 1988; 94: 1.128). Este efecto puede ser bloqueado por metiotepina, un conocido antagonista de serotonina. Se sabe sumatriptano es útil en el tratamiento de migraña y produce un incremento selectivo en la resistencia vascular carótida en el perro anestesiado. Ha sido sugerido que esto es la base de su eficacia por Fenwick y col., British Journal

390 392

of Pharmacology., 1989; 96: 83.

La actividad de los inhibidores de COX-2 de la presente invención se puede demostrar por los siguiente ensayos.

Ensayo de COX-1 basado en células humanas

Se obtiene sangre periférica humana de voluntarios sanos y se diluye a un volumen de 1/10 con solución de citrato de sodio al 3,8%. El plasma rico en plaquetas se obtiene inmediatamente y se lava con cloruro de sodio 0,14 M que contiene Tris-HCl 12 mM (pH 7,4) y EDTA 1,2 mM. Después se lavan las plaquetas con tampón para plaquetas (tampón Hans (libre de calcio) que contiene 0,2% de BSA y Hepes 20 mM). Finalmente, las plaquetas lavadas humanas (HWP) se suspenden en tampón para plaquetas a la concentración de 2,85 x 10^8 células/ml y se conservan a temperatura ambiente hasta su uso. La suspensión de HWP (alícuotas de 70 μl, 2,0 x 10^7 células/ml al final) se ponen en una placa de fondo en U de 96 pocillos y se añaden alícuotas de 10 μl de $CaCl_2$ 12,6 mM. Se incuban las plaquetas con A23187 (10 μM al fina, Sigma) con compuesto de ensayo (0,1 - 100 μM) disuelto en DMSO (concentración final, menor que 0,01%) a 37°C durante 15 minutos. La reacción se detiene por adición de EDTA (7,7 mM al final) y TxB2 en el líquido sobrenadante, cuantificado usando un estuche de radioinmunoensayo (Amersham) de acuerdo con el procedimiento de fabricante.

Ensayo de COX-2 basado en células humanas

Inhibición de la actividad de COX-2 después de la inducción de COX-2 por hIL-1β

El ensayo de COX-2 basado células humanas se lleva a cabo como se ha descrito previamente (Moore y col., *Inflam. Res.*, **45**, 54, 1996). Células endoteliales de vena umbilical humana, confluentes, (HUVECs, Morinaga) en una placa de 96 pocillos de fondo en U se lavan con 100 μl de RPMI 1640 que contiene 2% de FCS y se incuban con hIL-1β (concentración final 300 U/ml, R & D Systems) a 37°C durante 24 h. Después de lavar, las HUVECs activadas se estimulan con A23187 (concentración final 30 μM) en tampón de Hanks que contiene 0,2% de BSA, Hepes 20 mM y compuesto de ensayo (0,1 nM - 100 μM) disuelto en DMSO (concentración final menor que 0,01%) a 37°C durante 15 minutos. 6-Ceto-PGF1α, el metabolito estable de PGI2, en el sobrenadante se cuantifica después de dilución adecuada

utilizando un estuche de radioinmunoensayo (Amersham) de acuerdo con el procedimiento del fabricante.

Inhibición de COX-2 durante la fase de inducción

Células endoteliales de vena umbilical humana confluentes (HEVECs, Morinaga) en una placa de fondo en U de 96 pocillos se lavan con 100 μl de RMPI 1640 que contiene 2% de FCS y compuesto de ensayo (0,1 nM - 100 μM) disuelto en DMSO (concentración final, menor que 0,01%) y se incuban con hIL-1β (concentración final 300 U/ml, R & D Systems) a 37°C durante 24 h. Después del lavado, las HUVECs se estimulan con A23187 (concentración final 30 μM) en tampón de Hanks que contiene 0,2% de BSA y Hepes 20 mM a 37°C durante 15 minutos. 6-Ceto-PGF1α, un metabolito estable de PGI2, en el sobrenadante se cuantifica después de una dilución adecuada utilizando un estuche de radioinmunoensayo (Amersham) de acuerdo con el procedimiento del fabricante.

Ensayos in vivo

Edema inducido por carragenano en pie de rata

Ratas Sprague-Dawley machos (de 5 semanas de edad, Charles River, Japón) se mantienen en ayunas durante una noche. Se traza una línea utilizando un rotulador por encima de tobillo de la pata trasera derecha y se mide el volumen de la pata (V0) por desplazamiento de agua utilizando un pletismómetro (Muromachi). Los animales reciben oralmente, o bien vehículo (metil-celulosa al 0,1% o Tween 80 al 5%), o un compuesto de ensayo (2,5 ml por 100 gramos de peso corporal). Una hora más tarde, los animales se inyectan intradérmicamente con λ-carragenano (0,1 ml de suspensión al 1% p/v en solución salina, Zushikagaku) en la pata trasera derecha (Winter y col., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544, 1962; Lombardino y col., *Arzneim. Forsch.*, **25**, 1.629, 1975) y tres horas más tarde se mide el volumen de la pata (V3) y se calcula el incremento de volumen (V3-V0). Ya que la inhibición máxima obtenible con AINES clásicos es 60-70%, se calculan los valores ED30.

Ulceración gástrica en ratas

Se estima la ulcerogénesis gástrica del compuesto de ensayo por una modificación del método convencional (Ezer *y col., J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 655,

392

1976: Cashin *y col., J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 330 -336, 1977). Ratas Sprague-Dawley machos (5 semanas de edad, Charles River Japón), matenidas en ayunas durante una noche, reciben oralmente, o bien vehículo (metil-celulosa al 0,1% o Tween 80 al 5%) o un compuesto de ensayo (1 ml por gramos de peso corporal). Seis horas después, se sacrifican los animales por dislocación cervical. Se estirpan los estómagos y se inflan con solución de formalina al 1% (10 ml). Se abren los estómagos haciendo una incisión a lo largo de la curvatura mayor. A partir del número de ratas que presentaba al menos una úlcera gástrica o erosión hemorrágica (incluyendo equimosis), se calcula la incidencia de ulceración. Los animales no tienen acceso a agua ni a comida durante el experimento.

Análisis de los datos

Se utilizan paquetes de programas estadísticos SYSTAT (SYSTAT, INC.) Y StatView (Abacus Concepts, Inc.) para Macintosh. Las diferencias entre el grupo tratado con compuesto de ensayo y el grupo testigo se ensayan usando ANOVA. Los valores de CI_{50} (ED30) se calculan a partir de la ecuación para la línea de regresión log-lineal de concentración (dosis) frente a inhibición porcentual.

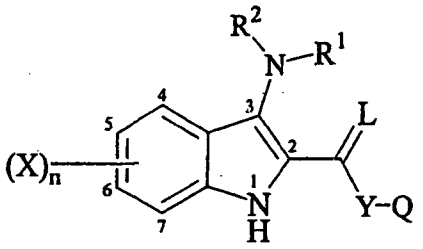
La selectividad para COX-2 se puede determinar por cociente en términos de valor de CI_{50} de la inhibición para COX-1 a inhibición para COX-2. En general, puede decirse que un compuesto que presenta un cociente de inhibición COX-1/COX-2 mayor que 2 tiene buena selectividad para COX-2.

393

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de migraña que comprenden un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cafeína con

(a) un compuesto de la fórmula:



(I)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; R^2 es $C(=L')R^3$ o SO_2R^4; **Y** es un enlace directo o alquileno C_{1-4}; **L** y **L'** son independientemente oxígeno o azufre;

Q se selecciona entre lo siguiente:

(Q-a) alquilo C_{1-6},

(Q-b) alquilo C_{1-4} sustituido con halo,

(Q-c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, hidroxi y halo,

(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, nitro, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, SO_2N(alquilo $C_{1-4})_2$, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

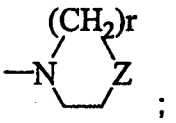
(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, y estando dicho grupo

394

aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5, y

(Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5;

R^3 es $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ o un grupo de fórmula:



;

Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR^5;

R^4 es alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-OH, $-NR^7R^8$, fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} sustituido con halo;

R^5 es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

R^6 es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y nitro;

R^7 y **R^8** se seleccionan independientemente entre lo siguiente:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino y di-(alquil C_{1-4})-amino,

395

(c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4},

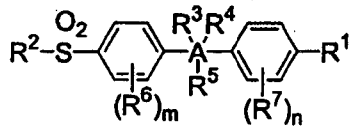
(d) alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, y

(f) alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y CN;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4} tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y CN;

m es 0, 1 ó 2; **n** es 0, 1, 2 ó 3; y **r** es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:



(XX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XX se definen como sigue:

A es un heterociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, o un carbociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, en el que el 4-(sulfonil)-fenilo y el fenilo 4-sustituido en la fórmula (I) están unidos a átomos anulares del Anillo A adyacente a cada uno de los otros;

$\mathbf{R^1}$ es arilo o heteroarilo, estando el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4} carbonilo, hidroxi, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando **A** es pirazol, $\mathbf{R^1}$ sea heteroarilo;

$\mathbf{R^2}$ es alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino o amino;

$\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$ y $\mathbf{R^5}$ son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi-alquilo

396

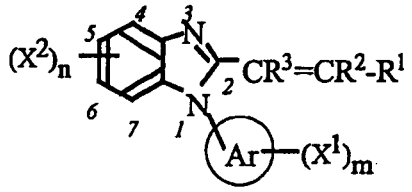
C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4}, ciano, nitro, ciano-alquilo C_{1-4}, carboxi, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo C_{1-4}, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxi-alquilo C_{1-4}, morfolino-carbonilo, alcoxi C_{1-4}-aminocarbonilo o alquil C_{1-4}-carbonilamino; o dos de **R^3**, **R^4** y **R^5** se toman junto con los átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7 miembros;

R^6 y **R^7** son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, hidroxil-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, hidroxi, amino-alquilo C_{1-4} y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-4}; y

m y **n** son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando **A** contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de **R^3**, **R^4** o **R^5** está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:



(XXX)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XXX se definen como sigue:

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y estando conectado dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del bencimidazol a través de un átomo de carbono del anillo de heteroarilo;

X^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi

397

C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo;

X^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo;

R^1 se selecciona entre

hidrógeno;

alquilo C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

cicloalquenilo C_{4-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil

398

C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo; y

heteroarilo seleccionado entre

un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo; o

un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y

estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre $\mathbf{X^1}$;

$\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno;

halo;

alquilo C_{1-4};

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

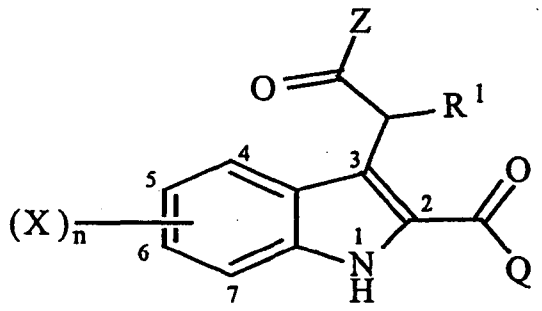
o $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^2}$ pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de cicloalquilo C_{3-7};

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(d) un compuesto de fórmula:

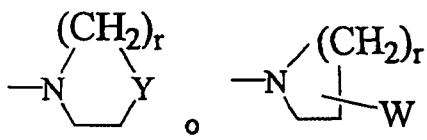
399



(XL)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que las variables de la fórmula XL son las definidas a continuación:

Z es OH, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o un grupo de fórmula (II) o (III):



(II) (III)

donde **r** es 1, 2, 3 ó 4, **Y** es un enlace directo, O, S o NR_4, y **W** es OH o $-NR^2R^3$;

Q se selecciona entre lo siguiente:

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

(a-1) halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonil-amino y cicloalquilo C_{3-7},

(a-2) arilo u $-O-(CH_2)_n$-arilo, estando opcionalmente sustituido el arilo o el resto arilo con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi

4100

C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,

(c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;

(d) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C_{1-4}, halo y alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y

(e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo (a-1);

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

R^2 y R^3 son independientemente H, OH, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, NH_2 o CN;

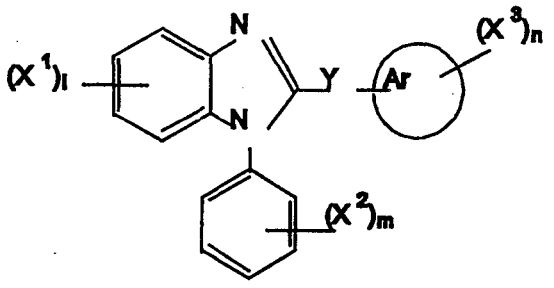
401

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilamino y cicloalquilo C_{3-7}; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(e) un compuesto de la fórmula:



(L)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde los compuestos de fórmula L se definen como sigue:

Ar es fenilo, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8} o heteroarilo que está conectado a **Y** a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

X^1 es H, halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, amino-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, di-alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, alcanoil C_{1-4}-amino, di-alcanoil C_{1-4}-amino, alquil C_{1-4}-alcanoil C_{1-4}-amino, alquil C_{1-4}-sulfonilamino, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4}-alquil-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4}-aminosulfonilo o di-alquil C_{1-4}-aminosulfonilo;

X^2 y X^3 son independientemente alquilo C_{1-4}, halo, alquilo C_{1-4} sustituido

402

con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, ciano, nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino;

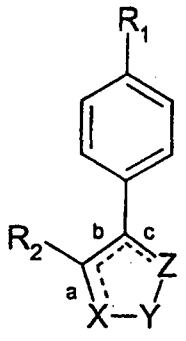
Y es $-CR^1=CR^2-$ o $-C\equiv C-$, donde $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^2}$ son independientemente H, metilo, etilo o halo;

l es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m y **n** son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que cuando **Ar** es fenilo; y **l, m** y **n** son 0, **Y** no sea $-CH=CH-$; y cuando **Ar** es fenilo; **l** y **m** son cero; **n** es 1; e **Y** es $-CH=CH-$, $\mathbf{X^3}$ no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4}-amino o di-alquil C_{1-4}-amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula



(LX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que:

X-Y-Z- se selecciona del grupo formado por $-C(O)-O-CR^5(R^5)-$ cuando el lado b es un doble enlace, y los lados a y c son enlaces sencillos; y

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo formado por

(e) $S(O)_2CH_3$,

(f) $S(O)_2NH_2$,

$\mathbf{R^2}$ se selecciona del grupo formado por

(i) alquilo C_{1-6},

(j) cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7,

(k) heteroarilo

(l) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono- o di-sustituido, en que el sustituyente se selecciona del

403

grupo formado por

(27) hidrógeno,

(28) halo,

(29) alcoxi C_{1-6},

(30) alquil C_{1-6}-tio,

(31) CN,

(32) CF_3,

(33) alquilo C_{1-6},

(34) N_3,

(35) $-CO_2H$,

(36) $-CO_2$-alquilo C_{1-4},

(37) $-C(R^5)(R^6)-OH$,

(38) $-C(R^5)(R^6)$-O-alquilo C_{1-4}, y

(39) -alquil C_{1-6}-CO_2R^5;

R^5, **R^5** y **R^6** se seleccionan en cada caso independientemente del grupo formado por

(e) hidrógeno,

(f) alquilo C_{1-6},

o **R^5** y **R^6** junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de carbonos monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el agonista del receptor $5HT_1$ se selecciona entre eletriptano, rizatriptano, zolmitriptano, sumatriptano y naratriptano.

3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de ciclooxigenasa-2 es Vioxx.

4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de ciclooxigenasa-2 se selecciona del grupo formado por:

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetato de etilo;

ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acético

ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acético, sal de sodio;

ácido [6-cloro-2-(2-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

404

ácido [6-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(3-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(4-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido (2-benzoil-4-cloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido [5-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [5-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [5-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(3-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [5-metoxi-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido (2-benzoil-7-cloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido (2-benzoil-4,5-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido (2-benzoil-4,6-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido (2-benzoil-5,6-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido di-2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico;

ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico, antípoda menos polar;

ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico, antípoda más polar;

ácido [6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético

[6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(piridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

405 407

ácido [5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetato de metilo;
(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N,N-dimetilacetamida;
(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metilacetamida;
(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetamida;
(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metoxi-N-metilacetamida;
2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-piperidino-1-etanona;
2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-(4-metil-1-piperazinil)-1-etanona;
(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-cianoetil)-acetamida;
(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-hidroxietil)-acetamida;
2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-morfolino-1-etanona;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(2-furilcarbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(ciclohexanocarbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

406

[5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-etoxi-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

408

[5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;

[5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-metil-2-piridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;

[6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;

(2-benzoil-1H-indol-3-il)-acetato de metilo;

ácido (2-benzoil-1H-indol-3-il)-acético;

[2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metil-1H-indol-3-il]-acético;

[6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

409

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(2-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(2,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-cianobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

410 #2

[6-cloro-2-[4-bromobenzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
[6-cloro-2-[4-(2-tienil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(2-tienil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[4-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[4-(3-piridil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(3-piridil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-bromobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
[6-cloro-2-[3-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[3-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;
dl-2-[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-propionato de metilo;
ácido dl-2-[2-(4-clorobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-propiónico;
[5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [6-cloro-2-(2-tienil)-carbonilindol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

411

ácido [6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

[5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-[3-(etoxicarbonil)-isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-[3-(carboxi)-isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]-acético;

[5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N,N-dimetilacetamida;

[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metilacetamida;

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-(2-hidroxietil)-acetamida;

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metoxiacetamida;

2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-piperazinil-1-etanona:

412

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-(2-aminoetil)-acetamida;

2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-etanona;

ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2,4-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-difluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

[6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]-acético;

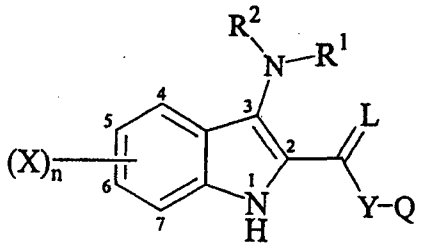
ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]-acético, y una de sus sales.

5. Un método para tratar migraña en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad eficaz contra la migraña de una composición farmacéutica según la reivindicación 1.

6. Un método para tratar migraña en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero un agonista del receptor $5HT_1$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cafeína, con

(a) un compuesto de la fórmula:

413



(I)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que

R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; R^2 es $C(=L')R^3$ o SO_2R^4; **Y** es un enlace directo o alquileno C_{1-4}; **L** y **L'** son independientemente oxígeno o azufre;

Q se selecciona entre lo siguiente:

(Q-a) alquilo C_{1-6},

(Q-b) alquilo C_{1-4} sustituido con halo,

(Q-c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, hidroxi y halo,

(Q-d) fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, nitro, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, $S(O)_mR^5$, SO_2NH_2, SO_2N-(alquilo $C_{1-4})_2$, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, $NR^1C(O)R^5$, CN, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5,

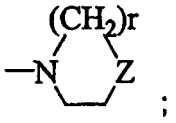
(Q-e) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5, y

(Q-f) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, y estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

414

halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-OH y alquil C_{1-4}-OR^5;

R^3 es $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $N(OR^1)R^7$ o un grupo de fórmula:



;

Z es un enlace directo, oxígeno, azufre o NR^5;

R^4 es alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-OH, $-NR^7R^8$, fenilo o naftilo, estando el fenilo y el naftilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} sustituido con halo;

R^5 es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

R^6 es alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_{3-7}, alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y nitro;

R^7 y **R^8** se seleccionan independientemente entre lo siguiente:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino y di-(alquil C_{1-4})-amino,

(c) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4},

(d) alquil C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, y

(f) alquil C_{1-4}-fenilo o fenilo, estando el resto fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio,

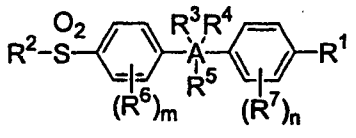
415

nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y CN;

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4} tio, nitro, amino, di-(alquil C_{1-4})-amino y CN;

m es 0, 1 ó 2; **n** es 0, 1, 2 ó 3; y **r** es 1, 2 ó 3; o

(b) un compuesto de fórmula:



(XX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XX se definen como sigue:

A es un heterociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, o un carbociclo de cinco miembros insaturado o parcialmente insaturado, en el que el 4-(sulfonil)-fenilo y el fenilo 4-sustituido en la fórmula (I) están unidos a átomos anulares del Anillo A adyacente a cada uno de los otros;

$\mathbf{R^1}$ es arilo o heteroarilo, estando el arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4} carbonilo, hidroxi, nitro, ciano y amino, con la condición de que cuando **A** es pirazol, $\mathbf{R^1}$ sea heteroarilo;

$\mathbf{R^2}$ es alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-amino, di-(alquil C_{1-4})-amino o amino;

$\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$ y $\mathbf{R^5}$ son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquenilo C_{2-5}, alquinilo C_{2-5}, alcoxi C_{1-4}, hidroxi-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alcanoílo C_{1-4}, ciano, nitro, ciano-alquilo C_{1-4}, carboxi, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, N,N-di-(alquil C_{1-4})-aminocarbonilo, N-arilaminocarbonilo, N,N-diarilaminocarbonilo, N-alquil C_{1-4}-N-arilaminocarbonilo, arilo, ariloxi, ariloxi-alquilo C_{1-4}, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxi-alquilo C_{1-4}, morfolino-carbonilo, alcoxi C_{1-4}-aminocarbonilo o alquil C_{1-4}-carbonilamino; o dos de $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{R^4}$ y $\mathbf{R^5}$ se toman junto con los átomos a los que están unidos y forman un anillo de 4-7 miembros;

$\mathbf{R^6}$ y $\mathbf{R^7}$ son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}

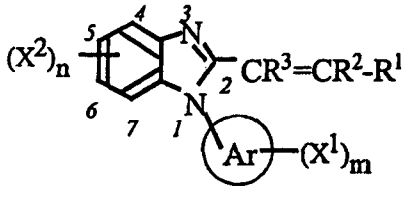
416

sustituido con halo, alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, hidroxil-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-alcoxi C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, hidroxi, amino-alquilo C_{1-4} y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-4}; y

m y **n** son independientemente 1, 2, 3 ó 4,

con la condición de que cuando **A** contiene un heteroátomo de oxígeno o azufre, uno de R^3, R^4 o R^5 está ausente; o

(c) un compuesto de fórmula:



(XXX)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en que las variables de la fórmula XXX se definen como sigue:

Ar es heteroarilo seleccionado entre un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo, o un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y estando conectado dicho heteroarilo al átomo de nitrógeno del bencimidazol a través de un átomo de carbono del anillo de heteroarilo;

X^1 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo;

417

X^2 se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, N-carbamoilamino, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo;

R^1 se selecciona entre

hidrógeno;

alquilo C_{1-4} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

cicloalquenilo C_{4-8} opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_1-C_4, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino, N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-alquilo C_{1-4}, N-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-(alquil C_{1-4})-(alcanoil C_{1-4})-amino, N-[(alquil C_{1-4})-sulfonil]-amino, N-[(alquil C_{1-4} sustituido con halo)-sulfonil]-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxi, (alcoxi C_{1-4})-carbonilo, carbamoílo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-carbonilo, ciano, nitro, mercapto, (alquil C_{1-4})-tio, (alquil C_{1-4})-sulfinilo, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, aminosulfonilo, [N-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo y [N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino]-sulfonilo; y

418

heteroarilo seleccionado entre

un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno a tres átomos de N además de dicho heteroátomo; o

un anillo aromático monocíclico de 6 miembros que tiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno a cuatro átomos de N además de dicho átomo de N; y

estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre X^1;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre:

hidrógeno;

halo;

alquilo C_{1-4};

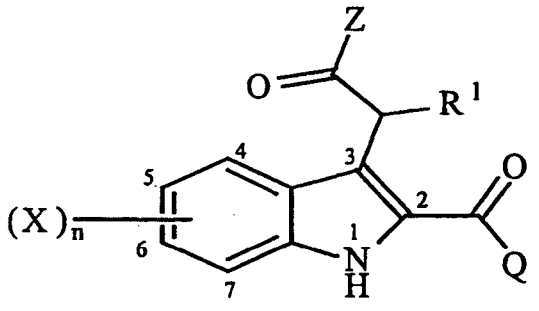
fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, en que dichos sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, amino, N-(alquil C_{1-4})-amino y N,N-di-(alquil C_{1-4})-amino;

o R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de cicloalquilo C_{3-7};

m es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(d) un compuesto de fórmula:

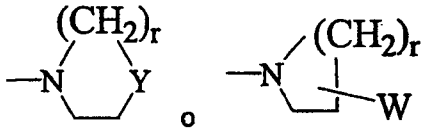


(XL)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que las variables de la fórmula XL son las definidas a continuación:

Z es OH, alcoxi C_{1-6}, $-NR^2R^3$ o un grupo de fórmula (II) o (III):

419



(II) (III)

donde **r** es 1, 2, 3 ó 4, **Y** es un enlace directo, O, S o NR_4, y **W** es OH o $-NR^2R^3$;

Q se selecciona entre lo siguiente:

(a) fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre

(a-1) halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonil-amino y cicloalquilo C_{3-7},

(a-2) arilo u $-O-(CH_2)_n$-arilo, estando opcionalmente sustituido el arilo o el resto arilo con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-3) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(a-4) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil

420 FIZ

C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino y CN,

(b) un grupo aromático monocíclico de 6 miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, estando dicho grupo aromático monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores,

(c) un grupo aromático monocíclico de 5 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N y que contiene opcionalmente uno, dos o tres átomos de nitrógeno además de dicho heteroátomo, estando dicho grupo monocíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos (a-1), (a-2), (a-3) y (a-4) anteriores;

(d) cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, alquilo C_{1-4}, halo y alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y

(e) un heterociclo benzo-condensado opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo (a-1);

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halo;

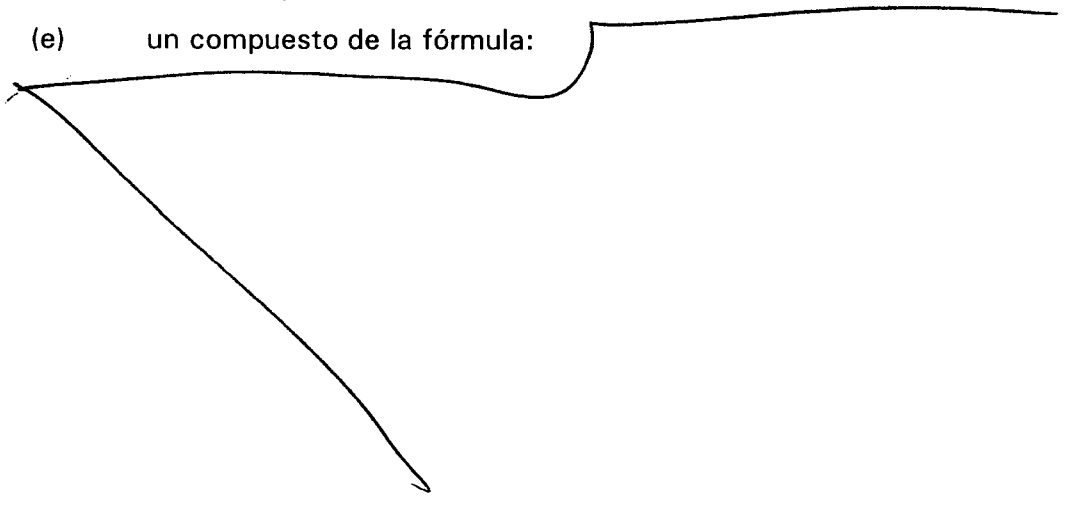
R^2 y **R^3** son independientemente H, OH, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, NH_2 o CN;

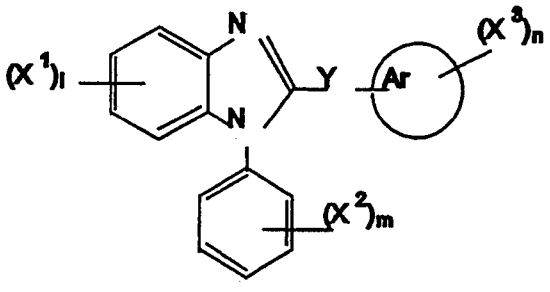
R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

X se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, OH, alcoxi C_{1-4}, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, alquil C_{1-4}-tio, NO_2, NH_2, di-(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-4}-amino, CN, HO-alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, $-NH_2S(O)_2NR^2R^3$, acetilo, -COOH, -C(O)O-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-sulfonil-amino y cicloalquilo C_{3-7}; y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; o

(e) un compuesto de la fórmula:





(L)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde los compuestos de fórmula L se definen como sigue:

Ar es fenilo, cicloalquilo C_{3-8}, cicloalquenilo C_{4-8} o heteroarilo que está conectado a **Y** a través de un átomo de carbono, seleccionándose el heteroarilo entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

$\mathbf{X^1}$ es H, halo, alquilo C_{1-4}, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alcoxi C_{1-4}-alquilo C_{1-4}, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino, amino-alquilo C_{1-4}, alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, di-alquil C_{1-4}-amino-alquilo C_{1-4}, alcanoil C_{1-4}-amino, di-alcanoil C_{1-4}-amino, alquil C_{1-4}-alcanoil C_{1-4}-amino, alquil C_{1-4}-sulfonil-amino, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4}-alquil-aminocarbonilo, ciano, nitro, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil C_{1-4}-aminosulfonilo o di-alquil C_{1-4}-aminosulfonilo;

$\mathbf{X^2}$ y $\mathbf{X^3}$ son independientemente alquilo C_{1-4}, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxi, alcoxi C_{1-4}, mercapto, alquil C_{1-4}-tio, alquil C_{1-4}-sulfinilo, alquil C_{1-4}-sulfonilo, alcanoílo C_{1-4}, carboxilo, alcoxi C_{1-4}-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, di-alquil C_{1-4}-aminocarbonilo, ciano, nitro, amino, alquil C_{1-4}-amino, di-alquil C_{1-4}-amino o alquil C_{1-4}-sulfonilamino;

Y es $-CR^1=CR^2-$ o $-C\equiv C-$, donde $\mathbf{R^1}$ y $\mathbf{R^2}$ son independientemente H, metilo, etilo o halo;

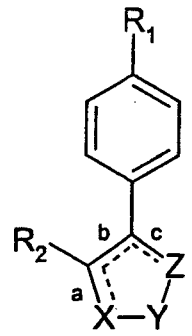
l es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

m y **n** son independientemente 0, 1, 2 ó 3,

con la condición de que cuando **Ar** es fenilo; y **l**, **m** y **n** son 0, **Y** no sea

$^{-}$CH = CH-; y cuando **Ar** es fenilo; **l** y **m** son cero; **n** es 1; e **Y** es -CH = CH-, $\mathbf{X^3}$ no sea alcoxi C_{1-4} unido a la posición 2 de Ar, ni amino, alquil C_{1-4}-amino o di-alquil C_{1-4}-amino unido a la posición 4 de Ar; o

(f) un compuesto de fórmula



(LX)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, en que:

X-Y-Z- se selecciona del grupo formado por -C(O)-O-$CR^5(R^5)$- cuando el lado b es un doble enlace, y los lados a y c son enlaces sencillos; y

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo formado por

(g) $S(O)_2CH_3$,

(h) $S(O)_2NH_2$,

$\mathbf{R^2}$ se selecciona del grupo formado por

(m) alquilo C_{1-6},

(n) cicloalquilo C_3, C_4, C_5, C_6 y C_7,

(o) heteroarilo

(p) benzoheteroarilo

(e) fenilo mono- o di-sustituido, en que el sustituyente se selecciona del grupo formado por

(40) hidrógeno,

(41) halo,

(42) alcoxi C_{1-6},

(43) alquil C_{1-6}-tio,

(44) CN,

(45) CF_3,

(46) alquilo C_{1-6},

(47) N_3,

(48) $-CO_2H$,

(49) $-CO_2$-alquilo C_{1-4},

(50) $-C(R^5)(R^6)-OH$,

(51) $-C(R^5)(R^6)$-O-alquilo C_{1-4}, y

(52) -alquil C_{1-6}-CO_2R^5;

R^5, R^5 y R^6 se seleccionan en cada caso independientemente del grupo formado por

(g) hidrógeno,

(h) alquilo C_{1-6},

o R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo de carbonos monocíclico saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;

en cantidades que hagan eficaz la combinación de dichos tres agentes activos en tratamiento de migraña.

7. Un método según la reivindicación 5, en el que agonista del receptor de $5HT_1$ se selecciona entre eletriptano, rizatriptano, zolmitriptano, sumatriptano y naratriptano.

8. Un método según la reivindicación 5, en el que el inhibidor de ciclooxigenasa-2 es Vioxx.

9. Un método según la reivindicación 5, en el que el inhibidor de ciclooxigenasa-2 se selecciona del grupo formado por:

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetato de etilo;

ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acético

ácido (2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acético, sal de sodio;

ácido [6-cloro-2-(2-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(3-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(4-bromobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-trifluorometilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(3,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido (2-benzoil-4-cloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido [5-cloro-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [5-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [5-cloro-2-(3-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(3-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [5-metoxi-2-(3-metilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido (2-benzoil-7-cloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido (2-benzoil-4,5-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido (2-benzoil-4,6-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido (2-benzoil-5,6-dicloro-1H-indol-3-il)-acético;

ácido di-2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico;

ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico, antípoda menos polar;

ácido 2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-propanoico, antípoda más polar;

ácido [6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético

[6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(piridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(tiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetato de metilo;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N,N-dimetilacetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metilacetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-acetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-metoxi-N-metilacetamida;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-piperidino-1-etanona;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-(4-metil-1-piperazinil)-1-etanona;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-cianoetil)-acetamida;

(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-N-(2-hidroxietil)-acetamida;

2-(2-benzoil-6-cloro-1H-indol-3-il)-1-morfolino-1-etanona;

ácido [2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2-furilcarbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(ciclohexanocarbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-isopropilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-propilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-acético;

[2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [2-(4-terc-butilpiridina-2-carbonil)-5-cloro-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(3-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(6-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(5-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-[5-(trifluorometil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(5-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-cloropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(piridina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(piridina-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-[4-(hidroximetil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(3,4-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metoxipiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(3,5-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-etoxi-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(3-cloro-4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(4,6-dimetilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5,6-dicloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-metoxi-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-etil-2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-etil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-isopropil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
[5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [5-terc-butil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

428

ácido [2-(4-metil-2-piridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;
[6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-metil-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-etilpiridina-2-carbonil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
(2-benzoil-1H-indol-3-il)-acetato de metilo;
ácido (2-benzoil-1H-indol-3-il)-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-metil-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metil-1H-indol-3-il]-acético;
[6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-metoxi-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-6-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-etil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-isopropil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometil-1H-indol-3-il]-acético;
[2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [2-(4-clorobenzoil)-5-trifluorometoxi-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(2-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;
ácido [6-cloro-2-(3-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;
[6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

429

ácido [6-cloro-2-(3-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-benciloxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-hidroxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-isopropoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-fenilbenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-trifluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[(4-metilsulfonil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(metilsulfonilamino)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2,4-diclorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-cloro-3-fluorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-cianobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

[6-cloro-2-[4-bromobenzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

[6-cloro-2-[4-(2-tienil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(2-tienil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[4-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[4-(3-piridil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[4-(3-piridil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

430 472

ácido [6-cloro-2-[4-(2-tiazolil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(3-bromobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

[6-cloro-2-[3-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-(2-furil)-benzoil]-1H-indol-3-il]-acético;

dl-2-[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-propionato de metilo;

ácido dl-2-[2-(4-clorobenzoil)-6-cloro-1H-indol-3-il]-propiónico;

[5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(isoquinolina-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(5-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2-tienil)-carbonilindol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-[3-metoximetil-2-furoil]-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

[5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(1-metilimidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

431

ácido [6-cloro-2-(imidazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(1-metilpirrol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(2-metilimidazol-4-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-(tiazol-5-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-(4-metiltiazol-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-cloro-2-[3-(etoxicarbonil)-isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-cloro-2-[3-(carboxi)-isoxazol-5-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-ciclopropanocarbonil-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-2-ciclobutanocarbonil-1H-indol-3-il]-acético;

[5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-(terc-butil)-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N,N-dimetilacetamida;

[6-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metilacetamida;

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-(2-hidroxietil)-acetamida;

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-metoxiacetamida;

2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-piperazinil-1-etanona:

[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-N-(2-aminoetil)-acetamida;

2-[5-cloro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-1-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-etanona;

ácido [6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-cloro-5-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

4/32 F

ácido [6-cloro-2-[4-(1-hidroxietil)-piridina-2-carbonil]-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-etil-3-fluoropiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2-nitrobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2,4-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(4-difluorometoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [6-cloro-2-(2,5-dimetoxibenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [5-acetil-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

[6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-fluoro-2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-1H-indol-3-il]-acético;

[6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acetato de metilo;

ácido [6-fluoro-2-(4-clorobenzoil)-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]-acético;

ácido [2-(4-metilpiridina-2-carbonil)-5-metiltio-1H-indol-3-il]-acético, y una de sus sales.

10. Un método según la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor $5HT_1$, la cafeína y el inhibidor de ciclooxigenasa-2 se administran por separado de acuerdo con un régimen de dosificación que hace eficaz a la combinación de los agentes activos administrados por separado en el tratamiento de migraña.

11. Un método según la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor $5HT_1$, la cafeína y el inhibidor de ciclooxigenasa-2 se administran juntos de acuerdo con un régimen de dosificación que hacen eficaz a la combinación de los agentes activos administrados en el tratamiento de migraña.

12. Un método según la reivindicación 5, en el que el agonista del receptor $5HT_1$ se administra en una cantidad de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 100 mg al día, la cafeína se administra en una cantidad de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 200 mg al día, y el inhibidor de ciclooxigenasa-2 se administra en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg al día.

433

TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE MIGRAÑA

RESUMEN

La presente invención se refiere a un método para tratar la migraña en un animal mamífero, incluyendo un ser humano, mediante administración al animal mamífero de un agonista del receptor $5HT_1$ en combinación con cafeína y un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2). También se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agonista del receptor $5HT_1$ con cafeína y un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2).

4/3-6

434

Yo, Concepción Chacón Tohá, Traductora de ELZABURU, S.A., Agentes de la Propiedad Industrial, calle de Miguel Angel 21, Madrid, declaro solemne y sinceramente que estoy bien familiarizado con los idiomas español e inglés y que lo siguiente es una traducción fiel al idioma español de la Solicitud de Patente US60/141.715 (Ref. PC10661ABTC)

Y HAGO ESTA SOLEMNE DECLARACION, consciente de que la misma es verdadera.

Firmado en Madrid, España, hoy, día 12 Abril 2000.

Concepción Chacón Tohá

Fs los folios 437 a 439 son tarjetas y extracto de 2020128.
de julio 05/2000.

00/39187 3/3

435

EXTRACTO PARA PUBLICACION

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD: 00039187

(22) FECHA DE PRESENTACION: 2000-05-26

(30) PRIORIDAD: si

(31) No. DE SOLICITUD: 60/141,715

(32) FECHA DE PRESENTACION: 30-06-99

(33) PAIS: US

(51) INT. CL. A61K 31/52

(71) SOLICITANTE : PFIZER PRODUCTS INC.

(72) INVENTOR/ES : WILMA MARCIA HARRISON, GEORGE HARRY SANDS.

(74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE

(54) TITULO : TERAPIA DE COMBINACION PARA EL TRATAMIENTO DE MIGRAÑA.

(57) RESUMEN :

La presente invención se refiere a un método para tratar la migraña en un animal mamífero, incluyendo un ser humano, mediante administración al animal mamífero de un agonista del receptor $5HT_1$ en combinación con cafeína y un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2). También se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agonista del receptor $5HT_1$ con cafeína y un inhibidor de ciclooxigenasa-2 (COX-2).

~~440~~

436 (9)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00039187 00000000 Folios: 439
Fecha (AMD): 2000-05-26 17:03:27
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante 1 [ ]
- Nombre e identificación del Inventor 1 [ ]
- Título o nombre de la Invención [ ]
- Descripción 287 [ ]
- Reivindicaciones 395 [ ]
- Resumen 435 [ ]
- Comprobante de Pago 3 [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha:_____.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

437
2000-05-29
430

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-39187
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 002 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI [X] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [X] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [X] **NO [ ]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [X] **NO [ ]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [X] **NO [ ]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 29 de Mayo del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 442
2000-06-05
430
438

1° EXAMEN DE FORMA

Radicación n° 0039187

CONCEPTO TÉCNICO N° 1067 **IPC:** A61K 31/ 52

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO[ ]	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI [X] NO [ ]	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [-] NO [-]	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI [X] NO [ ]	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ]	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI [ ]NO [X]	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI [-]NO [-]	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI [ ] NO [X]	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X]	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X]	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [] NO [X] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,05 de junio de 2000

202012

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2000-05-05
372

439

1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1067

Radicación nº 00-39187 IPC: A61K 31/52

- -El título debe estar acorde con el capitulo reivindicatorio y descriptivo, los cuales se refieren a composiciones que contienen un agonista 5HT1, cafeína y otro componente específico.

- -La reivindicación 3, no es consecuente con la reivindicación de la cual es dependiente, ya que se refiere al inhibidor de la ciclooxigenasa-2, tampoco es claro lo que se quiere significar con vioxx, si es un nombre comercial se debe cambiar por el nombre químico, para que se delimite de manera inequívoco dicho componente.
- -La reivindicación 4 tiene el mismo defecto que la reivindicación 3, en cuanto a que no es consecuente con la reivindicación 1.

- -Se debe adjuntar las tarjetas y el extracto para publicación debidamente diligenciados, de acuerdo con la modificación del título.

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 05 de mayo de 2000.

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5º y 10º
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2000-08-03
430

440

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-39187

AUTO 1894

LA JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor CARLOS R. OLARTE como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 01 AGO 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 3 AGO 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia