



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 806**

51 Int. Cl.:

C07D 207/06 (2006.01)

C07D 207/08 (2006.01)

C07D 211/16 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09703156 .1**

96 Fecha de presentación : **12.01.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2245006**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2010**

54 Título: **Sulfonamidas como antagonistas de orexina.**

30 Prioridad: **21.01.2008 EP 08150435**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.09.2011

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Knust, Henner;**
Nettekoven, Matthias;
Pinard, Emmanuel;
Roche, Olivier y
Rogers-Evans, Mark

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

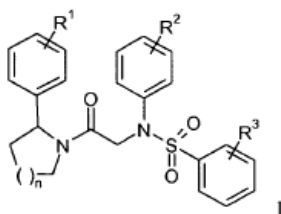
ES 2 364 806 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sulfonamidas como antagonistas de orexina

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula



en la que

10 R^1 , R^2 y R^3 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno o alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno,

n es 1 o 2

15 o las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables, enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas diastereoméricas de los mismos.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I son antagonistas del receptor de orexina y los compuestos relacionados pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos en los que la ruta de la orexina está involucrada como pueden ser los trastornos del sueño, lo que incluye apnea del sueño, narcolepsia, insomnio, parasomnia, síndrome de jet lag, trastorno de los ritmos circadianos, síndrome de piernas inquietas, trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos lo que incluye ansiedad, depresión, depresión maníaca, trastornos obsesivos compulsivos, neurosis afectiva, neurosis depresiva, neurosis por ansiedad, trastornos del humor, delirios, trastornos de ataques de pánico, trastornos por estrés post-traumático, disfunción sexual, esquizofrenia, psicosis, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer y Parkinson, demencia, retraso mental, disquinesias como la enfermedad de Huntington y síndrome de Tourette, adicciones, ansiedad asociada al abuso de sustancias, trastornos convulsivos, epilepsia, enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes, trastornos alimentarios incluyendo anorexia y bulimia, asma, migraña, dolor, dolor neuropático, trastornos del sueño asociado con trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, dolor neuropático, sensibilidad aumentada o exagerada al dolor como hiperalgesia, causalgia, y alodinia, dolor agudo, dolor por quemaduras, dolor de espalda, síndrome de dolor regional complejo I y II, dolor artrítico, dolor post-apoplejía, dolor post-operatorio, neuralgia, dolor asociado con infección por VIH, dolor tras la quimioterapia, síndrome del intestino irritable y otras enfermedades relacionadas con disfunción general del sistema de orexina.

Las orexinas (hipocretinas), una familia de neuropéptidos hipotalámicos, juega un papel importante en la modulación del comportamiento alimentario, homeostasis energética y el ciclo de sueño-vigilia (Siegel, Annu. Rev. Psychol., 55, 125-148, 2004). La orexina-A/ hipocretina 1 (OX-A, 33 aminoácidos) y orexina-B/ hipocretina 2 (OX-B, 28 aminoácidos) derivan del mismo precursor mediante el procesamiento proteolítico de la prepro-orexina de 130 aminoácidos (de Lecea et al., Proc Natl Acad Sci USA, 95, 322-327, 1998; Sakurai T. et al., Cell, 92, 573-585, 1998). Los niveles de orexina muestran una variación diurna que es mayor durante el ciclo activo. Se han identificado dos subtipos de receptores denominados receptor de orexina-1 (OX₁R) y receptor de orexina-2 (OX₂R). La caracterización de ambos receptores en los ensayos de unión y funcionales demostró que OX₂R es un receptor no selectivo para ambos OX-A y -B, mientras que OX₁R es selectivo para OX-A, inversamente OX-A es un neuropéptido no selectivo y se une con una afinidad similar a OX₁R y OX₂R, mientras que OX-B es selectivo y posee una mayor afinidad para OX₂R (Sakurai T. et al., Cell, 92, 573-585, 1998). Ambos receptores pertenecen a la clase A de la familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR) que se acoplan mediante G_{q/11} a la activación de la fosfolipasa C que lleva a la hidrólisis de fosfoinositol (PI) y la elevación de los niveles de Ca²⁺ intracelular. No obstante, se ha visto que OX₂R puede también acoplarse mediante G_{i/o} a la ruta del cAMP (Sakurai, Regulatory Peptides, 126, 3-10, 2005). El análisis Northern blot en tejidos de rata adulta mostró que el mRNA de la preproorexina se detecta exclusivamente en el cerebro (excepto una pequeña cantidad en los testículos) y que los transcritos de OX₁R y OX₂R también se detectan exclusivamente en el cerebro (Sakurai T. et al., Cell, 92, 573-585, 1998). Se obtuvieron resultados similares utilizando Northern blot en múltiples tejidos humanos. Los estudios de distribución en cerebro de rata utilizando hibridación in situ e inmunohistoquímica mostraron que las neuronas de orexina se encuentran sólo en el área hipotalámica lateral con sus proyecciones en todo el SNC (Peyron et al., J Neurosci, 18, 9996-10015, 1998; Nambu et al., Brain Res., 827, 243-60, 1999). Además, ambos receptores de OX₁ y OX₂ están presentes en regiones del cerebro importantes para la regulación del sueño/ vigilia. Se ha sugerido que la interrupción del sistema orexina es la causa de la narcolepsia en base a las siguientes líneas de evidencias: (a) los ratones carentes del gen de la preproorexina presentan un fenotipo con características remarcablemente similares a

la narcolepsia (Chemelli et al., Cell, 98, 437-451, 1999), (b) se encontró que una mutación (canarc-1), que interrumpe el gen que codifica el OX₂R, es responsable de la narcolepsia canina (Lin et al., Cell, 98, 365-376, 1999), (c) se ha observado una falta de OX-A y OX-B en pacientes narcolépticos humanos (Nishino et al., Lancet, 355, 39-40, 2000; Peyron et al., Nature Medicine, 6, 991-997, 2000), (d) se ha demostrado que el Modafinilo, un fármaco anti-narcoléptico con un mecanismo de acción desconocido, activa las neuronas de orexina (Mignot et al., Sleep, 11, 1012-1020, 1997; Chemelli et al., Cell, 98, 437-451, 1999). La administración intracerebroventricular (icv) de OX-A aumenta de forma dependiente de la dosis, la vigilia en ratas y también reduce el sueño REM total en un 84% (Piper et al., Eur. J. Neuroscience, 12, 726-730, 2000). En conjunto, estas observaciones son consistentes con un papel crucial del sistema orexina en la modulación del ciclo sueño/ vigilia.

La orexina juega un papel importante en el estrés y ansiedad por medio de su interacción con el sistema del factor liberador de la corticotropina (CRF) en el hipotálamo (Sakamoto et al., Regul Pept., 118, 183-91, 2004). La inyección icv de OX-A induce el cuidado personal (respuesta al estrés) que se bloquea en parte con un antagonista de CRF (Ida et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 270, 318-323, 2000). OX₂R es altamente expresado en la médula adrenal, mientras que OX₁R es elevado en el córtex adrenal. Tanto OX-A como OX-B estimulan la liberación de corticosterona en plasma e inducen c-Fos en el núcleo paraventricular (PVN) en el hipotálamo (Kuru et al., Neuroreport, 11, 1977-1980, 2000). Además, las neuronas de orexina que se proyectan hacia neuronas de CRF expresan principalmente OX₂R (Winsky-Sommerer et al., J. Neuroscience, 24, 11439-11448, 2004). Por lo tanto, la estimulación de OX₂R activa el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). De forma interesante, en este contexto, la inducción de orexina A aumenta la ACTH en plasma, que se ha visto que se puede atenuar mediante un antagonista selectivo del OX₂R, la (N-((1S)-1-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)carbonil)-2,2-dimetilpropil)-N-(4-piridinilmetil)amina (Chang et al., Neurosci Res., 21 Dic 2006). Un reciente informe preclínico (Suzuki et al., Brain Research, 1044, 116-121, 2005) sugiere un efecto angiogénico de OX-A. La inyección icv de OX-A provoca un estado similar a la ansiedad en ratones. Los efectos fueron similares a los del factor liberador de corticotropina (CRF) que se probó a la vez para poder comparar. Un estudio reciente ha demostrado también la presencia de receptores OX₁ y OX₂ funcionales en tejido adiposo humano y su papel en el metabolismo del tejido adiposo y la adipogénesis (Digby et al., J. Endocrinol., 191, 129-36, 2006).

En resumen, considerando las funciones tan dispares realizadas por el sistema orexina en el despertar, sueño/vigilia, regulación del apetito y su papel en la respuesta a la ansiedad y el estrés, etc., se espera que los fármacos (o compuestos) dirigidos contra el sistema orexina tendrán efectos terapéuticos beneficiosos para los tratamientos de enfermedades como los trastornos del sueño, lo que incluye apnea del sueño, narcolepsia, insomnio, parasomnia, síndrome jet lag, trastorno de los ritmos circadianos, síndrome de piernas inquietas, trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos lo que incluye ansiedad, depresión, depresión maníaca, trastornos obsesivos compulsivos, neurosis afectiva, neurosis depresiva, neurosis por ansiedad, trastornos del humor, delirios, trastornos de ataques de pánico, trastornos por estrés post-traumático, disfunción sexual, esquizofrenia, psicosis, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer y Parkinson, demencia, retraso mental, disquinesias como la enfermedad de Huntington y síndrome de Tourette, adicciones, ansiedad asociada con abuso de sustancias, trastornos convulsivos, epilepsia, enfermedades metabólicas como la obesidad, diabetes, trastornos alimentarios incluyendo anorexia y bulimia, asma, migraña, dolor, dolor neuropático, trastornos del sueño asociado con trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, dolor neuropático, sensibilidad aumentada o exagerada al dolor como hiperalgesia, causalgia, y alodinia, dolor agudo, dolor por quemaduras, dolor de espalda, síndrome de dolor regional complejo I y II, dolor artrítico, dolor post-apoplejía, dolor post-operatorio, neuralgia, dolor asociado con infección por VIH, dolor tras la quimioterapia, síndrome del intestino irritable y otras enfermedades relacionadas con la disfunción general del sistema orexina.

Numerosos documentos describen el conocimiento actual sobre la ruta de la orexina, por ejemplo los siguientes documentos:

- Expert Opin. Ther. Patents (2006), 16(5), 631-646
- Current Opinion in Drug Discovery & Development, 2006, 9(5), 551-559
- J. Neurosci (2000), 20(20), 7760 - 7765
- Neurosci Lett, (2003), 341(3), 256-258

Son objeto de la presente invención nuevos compuestos de fórmula I, su fabricación, los medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción así como el uso de compuestos de fórmula I en el control o prevención de enfermedades como los trastornos del sueño, lo que incluye apnea del sueño, narcolepsia, insomnio, parasomnia, síndrome de jet lag, trastorno de los ritmos circadianos, síndrome de piernas inquietas, trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos lo que incluye ansiedad, depresión, depresión maníaca, trastornos obsesivos compulsivos, neurosis afectiva, neurosis depresiva, neurosis por ansiedad, trastornos del humor, delirios, trastornos de ataques de pánico, trastornos por estrés post-traumático, disfunción sexual, esquizofrenia, psicosis, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer y Parkinson, demencia, retraso mental, disquinesias como la enfermedad de Huntington y síndrome de Tourette, adicciones, ansiedad asociada al abuso de sustancias, trastornos convulsivos, epilepsia, enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes, trastornos alimentarios incluyendo anorexia y bulimia, asma, migraña, dolor, dolor neuropático, trastornos del sueño asociado con trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, dolor neuropático, sensibilidad aumentada o exagerada al dolor como hiperalgesia, causalgia, y alodinia, dolor agudo, dolor por quemaduras, dolor de espalda,

síndrome de dolor regional complejo I y II, dolor artrítico, dolor post-apoplejía, dolor post-operatorio, neuralgia, dolor asociado con infección por VIH, dolor tras la quimioterapia, síndrome del intestino irritable.

Las siguientes definiciones de los términos generales utilizados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene entre 1-7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferibles son los grupos con 1-4 átomos de carbono.

El término "alquilo inferior sustituido por halógeno" denota un grupo alquilo como el definido anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por halógeno, por ejemplo -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CF₂CF₃ y similares. Los grupos alquilo inferior sustituido por halógeno preferibles son los grupos con 1-4 átomos de carbono.

El término "alcoxi inferior" denota un grupo en el que el residuo alquilo es como se ha definido anteriormente y que está unido mediante un átomo de oxígeno, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, i-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi y similares. Los grupos alcoxi preferibles son los grupos con 1-4 átomos de carbono.

El término "alcoxi inferior sustituido por halógeno" denota un grupo en el que el residuo alquilo es como se ha definido anteriormente "alquilo inferior sustituido por halógeno" y que está unido mediante un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi inferior sustituido por halógeno preferibles son los grupos con 1-4 átomos de carbono.

El término "halógeno" denota cloro, yodo, flúor y bromo.

El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, como el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en los que n es 1.

Los compuestos preferidos de este grupo son aquellos, en los que R₁ es hidrógeno y R₂ y R₃ son como se ha definido anteriormente, por ejemplo los siguientes compuestos

N-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-4-metoxi-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-2-metil-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

3-cloro-*N*-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-4-metil-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-4-metoxi-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

4-cloro-*N*-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-4-fluoro-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-3-fluoro-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

2-cloro-*N*-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

2-cloro-*N*-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-2-fluoro-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

4-metoxi-*N*-(4-metoxi-fenil)-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

N-(3-fluoro-fenil)-4-metoxi-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

N-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

4-metoxi-*N*-(2-metoxi-fenil)-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

4-metoxi-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida o

N-(4-cloro-fenil)-2-metoxi-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]- bencenosulfonamida.

Los compuestos preferidos de este grupo son además aquellos, en los que R1 es 4-fluoro y las otras definiciones son como se ha descrito anteriormente, por ejemplo los siguientes compuestos

2-cloro-*N*-(4-cloro-fenil)-*N*-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-3-fluoro-*N*-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-2-fluoro-*N*-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-bencenosulfonamida

3-cloro-*N*-(4-cloro-fenil)-*N*-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-bencenosulfonamida

4-cloro-*N*-(4-cloro-fenil)-*N*-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-*N*-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-*N*-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-3-metoxi-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-*N*-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-4-metoxi-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-*N*-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-4-metil-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-*N*-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-3-metil-bencenosulfonamida

N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-4-metoxi-*N*-(2-metoxi-fenil) -bencenosulfonamida

N-(3-fluoro-fenil)-*N*-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-4-metoxi-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-4-fluoro-*N*-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-bencenosulfonamida

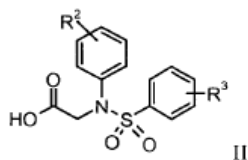
N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-4-metoxi-*N*-(4-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida

N-(4-fluoro-fenil)-*N*-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-4-metoxi-bencenosulfonamida o

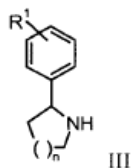
N-(4-cloro-fenil)-*N*-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metoxi-bencenosulfonamida.

Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante los procesos descritos a continuación, que comprenden

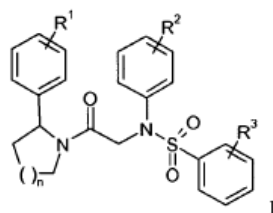
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



para formar el compuesto de fórmula



en el que los sustituyentes son como se han descrito antes, y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

5

Procedimiento de síntesis general:

La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. La síntesis de los compuestos de la invención se muestran en el siguiente esquema. Las habilidades necesarias para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la materia. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procesos poseen el significado dado anteriormente a no ser que se indique lo contrario.

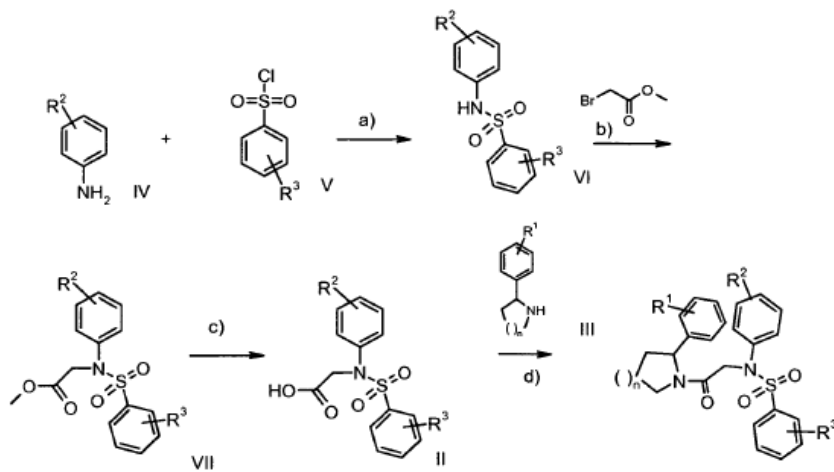
10

En más detalle, los compuestos de fórmula I pueden elaborarse mediante los métodos proporcionados a continuación, mediante los métodos proporcionados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individuales son conocidas por los expertos en la materia. La secuencia de reacción no se limita a la mostrada en el esquema 1, no obstante, dependiendo de los materiales de partida y su respectiva reactividad, los pasos de la secuencia de reacción pueden alterarse libremente. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos proporcionados a continuación, mediante métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la técnica.

15

20

Esquema I



25

Paso a)

Las anilinas IV y los cloruros de sulfonilo V están disponibles comercialmente o pueden obtenerse mediante los métodos descritos en la literatura. La reacción de la anilina IV con cloruros de sulfonilo V puede lograrse mediante varios métodos como se ha descrito en la literatura (para condiciones de reacción consultar por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). No obstante, es adecuado hacer reaccionar la anilina IV con cloruro de sulfonilo V en presencia o ausencia de una base y un solvente. No existe una restricción particular en la naturaleza del solvente a utilizar, siempre que no presente efectos adversos sobre la reacción o en los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Ejemplos para solventes adecuados incluye diclorometano (DCM) y similares. No existe una restricción particular en la naturaleza de la base a utilizar en esta etapa, y cualquier base que se utilice normalmente en este tipo de reacción puede también emplearse aquí. Ejemplos de tales bases incluye piridina y similares. La reacción puede tener lugar sobre un amplio rango de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no es crítica para la invención. Es adecuado llevar a cabo la

30

35

reacción con calor entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. El tiempo necesario para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. No obstante, será normalmente suficiente un periodo de tiempo de entre 0,5 h a varios días para proporcionar los derivados de sulfonamida VI.

5

Paso b)

La reacción de los derivados de sulfonamida VI con bromoacetato de metilo puede lograrse bajo varias condiciones de reacción (véase por ejemplo: *Journal of Medicinal Chemistry* (2005), 48(24), 7882-7905.). Es adecuado reaccionar el derivado de sulfonamida VI con bromoacetato de metilo en presencia de una base y un solvente. No existe una restricción particular en la naturaleza del solvente a utilizar, siempre que no presente efectos adversos sobre la reacción o en los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Ejemplos para solventes adecuados incluye tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF) y similares. No existe una restricción particular en la naturaleza de la base a utilizar en esta etapa, y cualquier base que se utilice normalmente en este tipo de reacción puede también emplearse aquí. Ejemplos de tales bases incluye hidruro de sodio y similares. La reacción puede tener lugar sobre un amplio rango de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no es crítica para la invención. Es adecuado llevar a cabo la reacción con calor entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. El tiempo necesario para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. No obstante, será normalmente suficiente un periodo de tiempo de entre 0,5 h a varios días para proporcionar los derivados de éster VII.

10

15

20

Paso c)

La transformación de los derivados de éster VII en los compuestos finales puede lograrse de acuerdo con los procedimientos descritos en la literatura. No obstante, es adecuado utilizar una secuencia de reacción en dos pasos en que la funcionalidad de éster en VII se ve escindida bajo condiciones acuosas básicas y la funcionalidad ácida liberada convertida con las correspondientes aminas bajo condiciones de acoplamiento en los correspondientes derivados de sulfonamida II. No existe una restricción particular en la naturaleza de base acuosa a emplear, siempre que no presente efectos adversos sobre la reacción o en los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Ejemplos de bases acuosas adecuadas incluye NaOH, LiOH y similares. Puede emplearse cualquier cosolvente utilizado de forma usual. Ejemplos incluye THF y similares. La reacción puede tener lugar sobre un amplio rango de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no es crítica para la invención. Es adecuado llevar a cabo la reacción con calor entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. El tiempo necesario para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. No obstante, será normalmente suficiente un periodo de tiempo de entre 0,5 h a varios días para proporcionar los derivados del ácido II.

30

35

Paso d)

40

El acoplamiento de ácidos carboxílicos con aminas se describe ampliamente en la literatura y los procedimientos son conocidos por los expertos en la materia (Para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a tales reacciones véase por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). No obstante, es adecuado acoplar los derivados de ácido II con derivados de 2-aril-(pirrolidina) piperidina III (disponibles comercialmente o accesibles mediante métodos descritos en las referencias o mediante métodos conocidos en la materia; lo que sea más apropiado) en presencia de un reactivo de acoplamiento, una base y un solvente. Por ejemplo reactivos de acoplamiento como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBt), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y similares pueden igualmente emplearse para efectuar dicha transformación. No existe una restricción particular en la naturaleza del solvente a utilizar, siempre que no presente efectos adversos sobre la reacción o en los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Ejemplos para solventes adecuados incluye: DMF, diclorometano (DCM), dioxano, THF, y similares. No existe una restricción particular en la naturaleza de base a utilizar en esta etapa, y cualquier base que se utilice normalmente en este tipo de reacción puede también emplearse aquí. Ejemplos de tales bases incluye trietilamina y diisopropiletilamina, y similares. La reacción puede tener lugar sobre un amplio rango de temperaturas, y la temperatura de reacción exacta no es crítica para la invención. Es adecuado llevar a cabo la reacción con calor entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. El tiempo necesario para la reacción puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, en particular la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. No obstante, será normalmente suficiente un periodo de tiempo de entre 0,5 h a varios días para proporcionar los derivados de sulfonamida I.

55

60

Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo descrito a continuación.

65

Ensayo de movilización de Ca^{2+} Intracelular

La línea celular mutante de Ovario de Hámster Chino (dHFr-) que expresa de forma estable los receptores humanos de orexina-1 (hOX1) o orexina-2 (hOX2) Se mantuvo en medio Eagle modificado de Dulbecco (1X) con GlutaMax™1, D-glucosa 4500 mg/L y piruvato sódico (N° Catálogo 31966-021, Invitrogen, Carlsbad, CA), suero fetal bovino dializado al 5% (N° Catálogo 26400-044), penicilina 100 µg/ml y estreptomycin 100 µg/ml. Las células se sembraron a 5×10^4 células/pocillo en placas negras de fondo transparente tratadas con poli-D-lisina de 96 pocillos, (N° Catálogo BD356640, BD Biosciences, Palo Alto, CA). Las células se cargaron 24 h después, durante 1 h a 37°C con éster de flou-4 acetoximetilo 4 µM (N° Catálogo F-14202, Molecular Probes, Eugene, OR) en tampón FLIPR (1xHBSS, HEPES 20 mM, Probenecid 2,5 mM). Se compró solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) (10X) (N° Catálogo 14065-049) y HEPES (1M) (N° Catálogo 15630-056) de Invitrogen, Carlsbad, CA. Probenecid (250 mM) (N° Catálogo P8761) se compró a Sigma, Buchs, Suiza. Las células se lavaron cinco veces con tampón FLIPR para eliminar el exceso de colorante y la movilización intracelular del calcio, $[Ca^{2+}]_i$ se midió utilizando un lector de placas por imagen fluorométrico (FLIPR-96, Molecular Devices, Menlo Park, CA) como se ha descrito anteriormente (Malherbe et al., *Mol. Pharmacol.*, 64, 823-832, 2003). La orexina A (N° Catálogo 1455, Toris Cookson Ltd, Bristol, UK) se utilizó como agonista. La orexina A (solución de reserva 50 mM en DMSO) se diluyó en tampón FLIPR + BSA 0,1%. Los valores de CE_{50} y CE_{80} de la orexina-A se midieron diariamente a partir de las curvas estándar de respuesta a la concentración de agonista en líneas celulares CHO(dHFr-)-OX1R y -OX2R. Todos los compuestos se disolvieron en DMSO 100 %. Las curvas de inhibición se determinaron mediante la adición de 11 concentraciones (0,0001-10 µM) de compuestos inhibidores y utilizando el valor de CE_{80} de la orexina-A como agonista (una concentración que proporciona el 80% de la respuesta máxima de agonista, determinada diariamente). Los antagonistas se aplicaron 25 min (incubación a 37°C) antes de la aplicación del agonista. Las respuestas se midieron como un aumento del pico de fluorescencia menos la basal, normalizado con el máximo efecto estimulador inducido por el valor CE_{80} de la orexina-A o la orexina- B. Las curvas de inhibición se ajustaron de acuerdo con la ecuación de Hill: $y = 100/(1+(x/CI_{50})^{n_H})$, en la que n_H = factor de pendiente utilizando el programa Excel-fit 4 (Microsoft). Los valores de K_b se calcularon de acuerdo con la siguiente ecuación $K_b = CI_{50}/(1+[A]/CE_{50})$ en la que A es la concentración de agonista añadido que está muy cerca al valor de CE_{80} del agonista, y los valores de CI_{50} y CE_{50} derivaron de las curvas de inhibición de antagonista y agonista orexina-A o B, respectivamente.

Los compuestos muestran un valor de K_b (µM) < 0,01 en humanos sobre el receptor de orexina como se muestra en la siguiente tabla.

Ejemplo	K_b (µM) (humano)	OX2R	Ejemplo	K_b (µM) (humano)	OX2R	Ejemplo	K_b (µM) (humano)	OX2R
1	0,0017		13	0,0025		31	0,0064	
2	0,0049		15	0,0018		36	0,0077	
3	0,0005		16	0,0009		38	0,0096	
4	0,0011		18	0,0014		40	0,0005	
5	0,0019		19	0,002		41	0,0026	
6	0,0042		20	0,0006		43	0,0032	
7	0,0007		21	0,0006		45	0,0079	
8	0,0022		22	0,0017		47	0,0077	
9	0,0014		23	0,0013		50	0,0018	
10	0,003		24	0,0005		52	0,0003	
11	0,0005		26	0,005				
12	0,0012		27	0,003				

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptable de los compuestos de fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, no obstante, efectuarse también por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula I pueden procesarse con transportadores farmacéuticamente inertes, orgánicos o inorgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Se puede utilizar lactosa, almidón de maíz o los derivados de los mismos, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, por ejemplo, como dichos transportadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas duras de gelatina. Son transportadores adecuados para cápsulas blandas de gelatina, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos y semisólidos y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, no son normalmente necesarios transportadores en el caso de las cápsulas blandas de gelatina. Son transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Son transportadores adecuados para supositorios, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles líquidos y semisólidos y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden, además, contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica,

tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

- 5 Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un transportador terapéuticamente inerte también son objeto de la presente invención, así como el proceso para su producción, que comprende llevar uno o más compuestos de fórmula I y/o sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o mas sustancias diferentes terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica junto con uno o más transportadores terapéuticamente inertes.
- 10 Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la presente invención son aquellas, que incluyen trastornos del sueño lo que incluye apnea del sueño, narcolepsia, insomnio, parasomnia, síndrome jet lag, trastorno de los ritmos circadianos, síndrome de piernas inquietas, trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos lo que incluye ansiedad, depresión, depresión maníaca, trastornos obsesivos compulsivos, neurosis afectiva, neurosis depresiva, neurosis por ansiedad, trastornos del humor, delirios, trastornos de ataques de pánico, trastornos por estrés post-traumático, disfunción sexual, esquizofrenia, psicosis, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer y Parkinson, demencia, retraso mental, disquinesias como la enfermedad de Huntington y síndrome de Tourette, adicciones, ansiedad asociada con abuso de sustancias, trastornos convulsivos, epilepsia, enfermedades metabólicas como la obesidad, diabetes, trastornos alimentarios incluyendo anorexia y bulimia, asma, migraña, dolor, dolor neuropático, trastornos del sueño asociado con trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, dolor neuropático, sensibilidad aumentada o exagerada al dolor como hiperalgesia, causalgia, y alodinia, dolor agudo, dolor por quemaduras, dolor de espalda, síndrome de dolor regional complejo I y II, dolor artrítico, dolor post-apoplejía, dolor post-operatorio, neuralgia, dolor asociado con Infección por VIH, dolor tras quimioterapia, síndrome del intestino irritable y otras enfermedades relacionadas con disfunción general del sistema orexina.
- 25 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y deberá ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. En el caso de la administración oral la dosificación para adultos puede variar desde alrededor de 0,01 mg a alrededor de 1000 mg por día de un compuesto de fórmula general I o de la correspondiente cantidad de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación diaria puede administrarse en dosis única o en dosis divididas y, además, el límite superior puede también ser excedido cuando se indique.
- 30

Formulación de comprimidos (Granulación húmeda)

Elemento	Ingredientes	mg/comprimido			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa Anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa Microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato magnésico	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

35 Proceso de fabricación

1. Mezclar los elementos 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50°C.
3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Añadir el elemento 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

45 Formulación de Cápsulas

Elemento	Ingredientes	mg/cápsula			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	Almidón de maíz	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato magnésico	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Proceso de fabricación

- 50 1. Mezclar los elementos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.

2. Añadir los elementos 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.

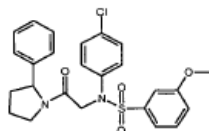
3. Rellenar en una cápsula adecuada.

5

Parte experimental:

Ejemplo 1

10 *N*-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1il)-etil]-bencenosulfonamida



a) paso 1:

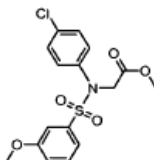
15 *N*-(4-clorofenil)-3-metoxi-bencenosulfonamida

A una solución de 4-cloroanilina (400 mg, 3,13 mmol) en diclorometano anhidro (40 mL) se le añadió cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo (648 mg, 3,13 mmol) seguido de piridina (297,2 mg, 3,76 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 12 h a 25 °C. Se añadió una solución de ácido cítrico al 10 % (20 mL) y agua (20 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), y se evaporó bajo presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido que se utilizó como tal en el siguiente paso. Rendimiento: 900 mg (96 %). MS (m/e): 296 (M⁺-H); ¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz): δ 3,76 (s, 3H), 6,48 (brs, 1H), 7,0 (d, J= 8,72 Hz, 2H), 7,06 (d, J= 7,76 Hz, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,32 (m, 2H).

25

b) paso 2:

[(4-clorofenil)-(3-metoxi-bencenosulfonil)-amino]-acetato de metilo



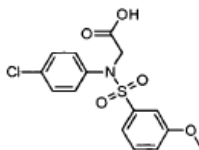
30

A una solución de *N*-(4-clorofenil)-3-metoxi-bencenosulfonamida (900 mg, 3,02 mmol) en THF anhidro (40 mL) se le añadió hidruro de sodio (146 mg, 3,62 mmol) a 0-5 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Se añadió entonces bromoacetato de metilo (463 mg, 3,02 mmol), se agitó durante 1 h a 25 °C. Otra cantidad de bromoacetato de metilo se añadió (232 mg, 1,51 mmol), y la agitación continuó durante otras 12 h. La mezcla de reacción se paró con una solución saturada de cloruro de amonio acuoso, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). la capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó (Na₂O₄), y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un compuesto aceitoso, que se utilizó como tal en el siguiente paso. Rendimiento: 1,03 g (92 %).

40

c) paso 3:

Ácido [(4-clorofenil)-(3-metoxi-bencenosulfonil)-amino]-acético (intermediario 1)



45

A una solución de [(4-clorofenil)-(3-metoxi-bencenosulfonil)-amino]-acetato de metilo (1,03 g, 2,7 mmol) en THF (20 mL) se le añadió lentamente una solución acuosa (10 mL) de hidróxido de litio monohidrato (168 mg, 4,0 mmol) bajo una condición de frío con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 25 °C. El THF se evaporó al vacío y se añadió agua. La mezcla se lavó con éter de dietilo. La fase acuosa se acidificó con clorhidrato de ácido 1(N) a pH 6,

y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un compuesto sólido puro, que se utilizó como tal en la reacción de acoplamiento final. Rendimiento: 810 mg (84 %).

5 d) paso 4:

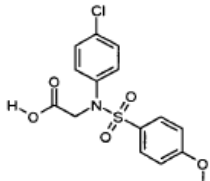
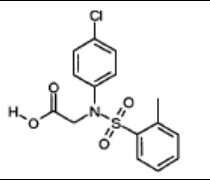
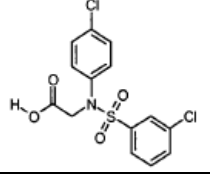
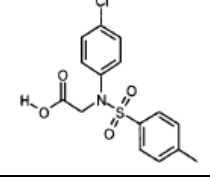
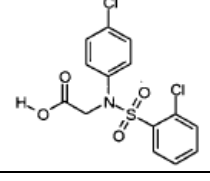
N-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-N-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-benceno sulfonamida

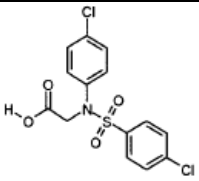
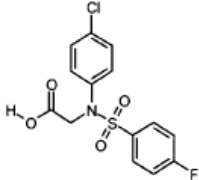
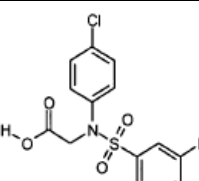
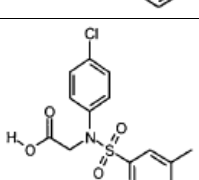
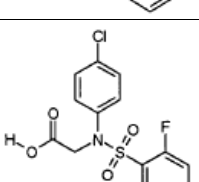
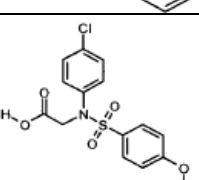
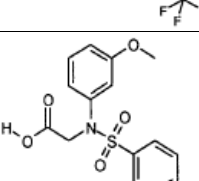
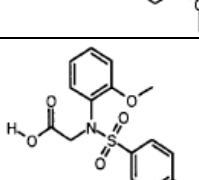
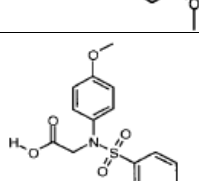
10 A una solución de ácido [(4-clorofenil)-(3-metoxi-bencenosulfonil)-amino]-acético (250 mg, 0,7 mmol) en diclorometano seco (20 mL) se añadió de forma secuencial EDCI (202 mg, 1,05 mmol), HOBT (142,4 mg, 1,05 mmol), y DIPEA (0,23 mL, 1,40 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos bajo nitrógeno a 25 °C. Se añadió 2-fenilpirrolidina (104 mg, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL), se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de amonio, solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y agua. la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo 30-40% / hexano) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 140 mg (41 %). pureza de HPLC 98,17 %; EM (m/e): 485,4 ($\text{M}^+ + \text{H}$); ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 400MHz): δ 1,76 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 2,32 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,77 (m, 3H), 6,93 (m, 3H), 7,19 (m, 6H), 7,43 (m, 4H).

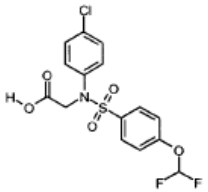
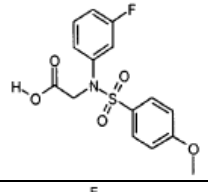
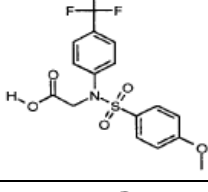
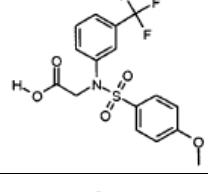
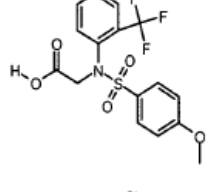
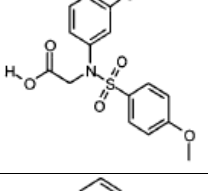
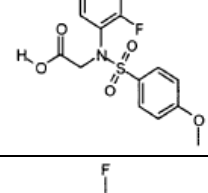
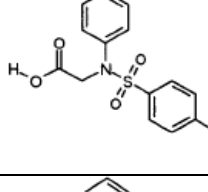
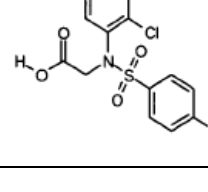
20 En analogía al procedimiento descrito para la síntesis de ácido [(4-clorofenil)-(3-metoxi-bencenosulfonil)-amino]-acético (ejemplo 1, paso 3) otros ácidos intermediarios se sintetizaron mediante reacción de la correspondiente anilina con el correspondiente cloruro de sulfonilo y bromacetato de metilo y la posterior saponificación con LiOH. Los ácidos intermediarios y los correspondientes materiales de partida se muestran en la tabla 1 y comprenden del intermediario 2 al intermediario 25.

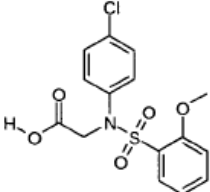
25

Tabla 1

Nº	Ácido intermediario	PM	Nombre	Materiales de partida
2		355,8	ácido [(4-cloro-fenil)-(4-metoxibencenosulfonil)-amino]-acético	4-cloro-fenilamina, cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
3		339,8	ácido [(4-cloro-fenil)-(tolueno-2-sulfonil)-amino]-acético	4-cloro-fenilamina, cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
4		360,2	ácido [(3-cloro-bencenosulfonil)-(4-cloro-fenil)-amino]-acético	4-cloro-fenilamina, cloruro de 3-clorobencenosulfonilo y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
5		339,8	ácido [(4-cloro-fenil)-(tolueno-4-sulfonil)-amino]-acético	4-cloro-fenilamina, cloruro de 4-metilbencenosulfonilo y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
6		360,2	ácido [(2-cloro-bencenosulfonil)-(4-cloro-fenil)-amino]-acético	4-cloro-fenilamina, cloruro de 2-clorobencenosulfonilo y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)

7		360,2	ácido [(4-cloro-bencenosulfonil)-(4-cloro-fenil)-amino]-acético	4-cloro-fenilamina, 4-clorobencenosulfonilo cloruro de y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
8		343,7	ácido [(4-cloro-fenil)-(4-fluorobencenosulfonil)- amino]-acético	4-cloro-fenilamina, 4-fluorobencenosulfonilo cloruro de y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
9		343,7	ácido [(4-cloro-fenil)-(3-fluorobencenosulfonil)-amino]-acético	4-cloro-fenilamina, 3-fluorobenzoylsulfonilo cloruro de y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
10		339,8	[(4-cloro-fenil)-(tolueno-3-sulfonil)-amino]-ácido	4-cloro-fenilamina, 3-metilbencenosulfonilo cloruro de y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
11		343,7	ácido [(4-cloro-fenil)-(2-fluorobencenosulfonil)-amino]-acético	4-cloro-fenilamina, 2-fluorobencenosulfonilo cloruro de y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
12		409,8	ácido [(4-cloro-fenil)-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-amino]-acético	4-cloro-fenilamina, cloruro de 4-trifluorometoxibencenosulfonilo y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
13		351,4	ácido [(4-metoxibencenosulfonil)-(3-metoxifenil)-amino]-acético	3-metoxifenilamina, cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
14		351,4	ácido [(4-metoxibencenosulfonil)-(2-metoxifenil)-amino]-acético	2-metoxifenilamina, cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
15		351,4	ácido [(4-metoxibencenosulfonil)-(4-metoxifenil)-amino]-acético	4-metoxifenilamina, cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)

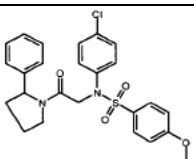
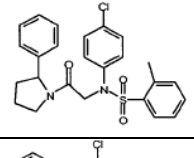
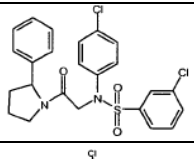
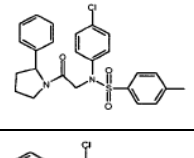
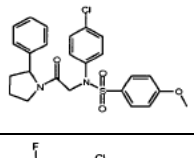
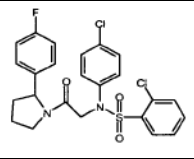
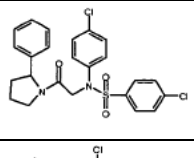
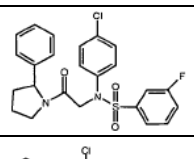
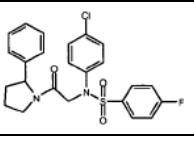
16		391,8	ácido [(4-cloro-fenil)-(4-difluorometoxibencenosulfonyl)-amino]-acético	4-cloro-fenilamina, 4-[(4-cloro-fenil)-difluorometoxibencenosulfonyl] cloruro de y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
17		339,3	ácido [(3-fluoro-fenil)-(4-metoxiamino)-acético	4-fluoro-fenilamina, cloruro de 4-metoxibencenosulfonyl y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
18		389,3	ácido [(4-metoxi-bencenosulfonyl)-(4-trifluorometilfenil)-amino]-acético	4-trifluorometilfenilamina, cloruro de 4-metoxibencenosulfonyl y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
19		389,3	ácido [(4-metoxi-bencenosulfonyl)-(3-trifluorometilfenil)-amino]-acético	3-trifluorometilfenilamina, cloruro de 4-metoxibencenosulfonyl y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
20		389,3	ácido [(4-metoxi-bencenosulfonyl)-(2-trifluorometilfenil)-amino]-acético	2-trifluorometilfenilamina, cloruro de 4-metoxibencenosulfonyl y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
21		355,8	ácido [(3-cloro-fenil)-(4-metoxibencenosulfonyl)-amino]-acético	3-cloro-fenilamina, cloruro de 4-metoxibencenosulfonyl y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
22		339,3	ácido [(2-fluoro-fenil)-(4-metoxibencenosulfonyl)-amino]-acético	2-fluoro-fenilamina, cloruro de 4-metoxibencenosulfonyl y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
23		339,3	ácido [(4-fluoro-fenil)-(4-metoxibencenosulfonyl)-amino]-acético	4-fluoro-fenilamina, cloruro de 4-metoxibencenosulfonyl y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
24		355,8	ácido [(2-cloro-fenil)-(4-metoxi-bencenosulfonyl)-amino]-acético	2-cloro-fenilamina, cloruro de 4-metoxibencenosulfonyl y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)

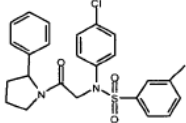
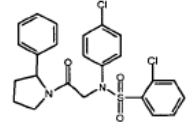
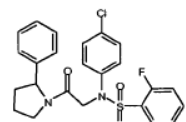
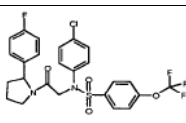
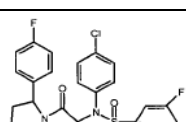
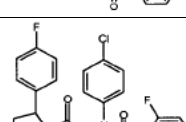
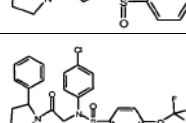
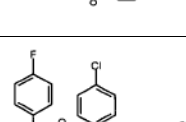
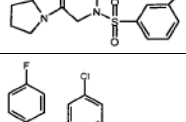
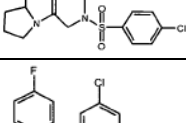
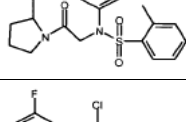
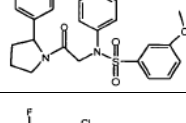
25		355,8	ácido [(4-cloro-fenil)-(2-metoxibencenosulfonyl)-amino]-acético	4-cloro-fenilamina, cloruro de 2-metoxibencenosulfonylo y bromoacetato de metilo (todos disponibles comercialmente)
----	---	-------	---	---

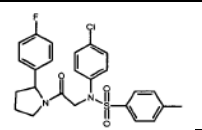
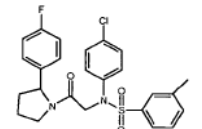
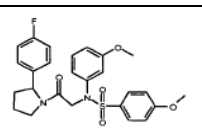
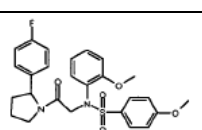
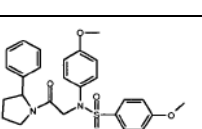
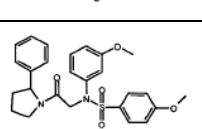
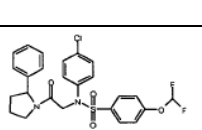
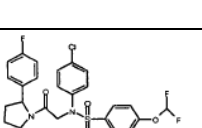
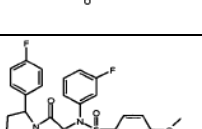
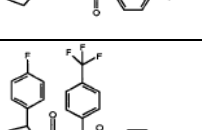
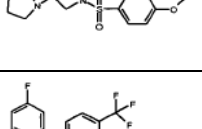
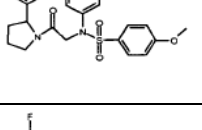
En analogía al procedimiento descrito para la síntesis de *N*-(4-cloro-fenil)-4-metoxi-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida (ejemplo 1, paso 4) se han sintetizado otros derivados de sulfonamida a partir de los correspondientes materiales de partida mencionados en la tabla 2. La tabla 2 comprende desde el ejemplo 2 al 53.

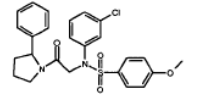
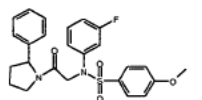
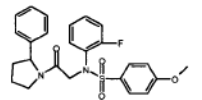
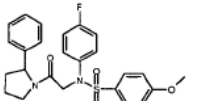
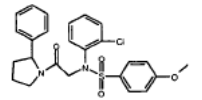
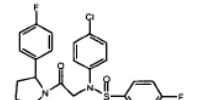
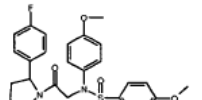
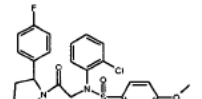
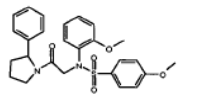
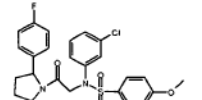
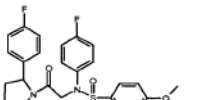
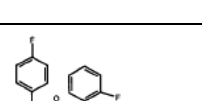
5

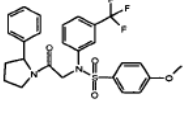
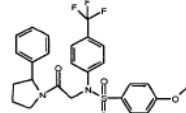
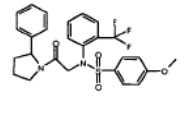
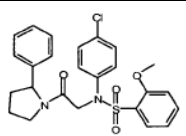
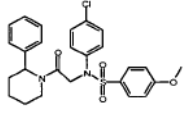
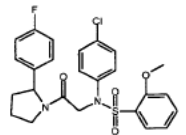
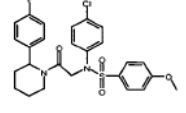
Tabla 2

Nº	Estructura	PM	Nombre sistemático	Material de partida	PM enc.
2		485,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)-4-metoxi- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(4-metoxibencenosulfonyl)-amino]-acético, y 2-fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	485,4
3		469,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)-2-metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(tolueno-2-sulfonyl)-amino]-acético, y 2-fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	469,5
4		489,4	3-cloro- <i>N</i> -(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(3-cloro-bencenosulfonyl)-(4-clorofenil)-amino]-acético, y 2-fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	489,4
5		469,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)-4-metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(tolueno-4-sulfonyl)-amino]-acético, y 2-fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	469,5
6		485,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)-4-metoxi- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(4-metoxibencenosulfonyl)-amino]-acético, y 2-fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	485,4
7		507,4	2-cloro- <i>N</i> -(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -[2-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-bencenosulfonamida	ácido [(2-cloro-bencenosulfonyl)-(4-clorofenil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	507,4
8		489,4	4-cloro- <i>N</i> -(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-bencenosulfonyl)-(4-clorofenil)-amino]-acético, y 2-fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	489,4
9		473,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)-4-fluoro- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(4-fluorobencenosulfonyl)-amino]-acético, y 2-fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	473,3
10		473,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)-3-fluoro- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(3-fluorobencenosulfonyl)-amino]-acético, y 2-fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	473,5

11		469,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)-3-metil- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(tolueno-3-sulfonil)-amino]-acético, y 2-fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	469,4
12		489,4	2-cloro- <i>N</i> -(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(2-cloro-bencenosulfonil)-(4-clorofenil)-amino]-acético, y 2-fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	489,3
13		473,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)-2-fluoro- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(2-fluorobenceno sulfonil)-amino]-acético, y 2-fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	473,6
14		557,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -{2-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	557,5
15		491,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)-3-fluoro- <i>N</i> -[2-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(3-fluorobenceno sulfonil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	491,4
16		491,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)-2-fluoro- <i>N</i> -[2-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(2-fluorobencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	491,3
17		539,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenilpirrolidin-1-il)-etil]-4-trifluorometoxibencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(4-trifluorometoxibencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	539,3
18		507,4	3-cloro- <i>N</i> -(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -[2-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-bencenosulfonamida	ácido [(3-clorobencenosulfonil)-(4-cloro-fenil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	507,3
19		507,4	4-cloro- <i>N</i> -(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -[2-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-bencenosulfonil)-(4-cloro-fenil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	507,4
20		487,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -[2-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-2-metilbencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(tolueno-2-sulfonil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	487,5
21		503,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -[2-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-3-metoxibencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(3-metoxibencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	503,4
22		503,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -[2-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-4-metoxibencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(4-metoxibencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	503,6

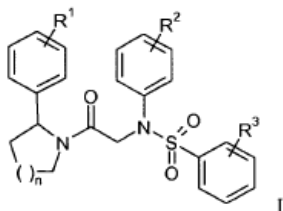
23		487,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -{2-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-4-metilbencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(tolueno-4-sulfonil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	487,5
24		487,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -{2-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-3-metilbencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(tolueno-3-sulfonil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	487,5
25		498,6	<i>N</i> -{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-metoxi- <i>N</i> -(3-metoxifenil)-bencenosulfonamida	ácido [(4-metoxi-bencenosulfonil)-(3-metoxifenil) amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	499,4
26		498,6	<i>N</i> -{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-metoxi- <i>N</i> -(2-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida	ácido [(4-metoxi-bencenosulfonil)-(2-metoxifenil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	499,5
27		480,6	4-metoxi- <i>N</i> -(4-metoxi-fenil)- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-metoxi-bencenosulfonil)-(4-metoxifenil)-amino]-acético, y 2-Fenil-pirrolidina (disponible comercialmente)	481,5
28		480,6	4-metoxi- <i>N</i> -(3-metoxi-fenil)- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-metoxi-bencenosulfonil)-(3-metoxifenil)-amino]-acético, y 2-Fenil-pirrolidina (disponible comercialmente)	481,5
29		521,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)-4-difluorometoxi- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(4-difluorometoxibencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-Fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	521,4
30		539,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)-4-difluorometoxi- <i>N</i> -{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(4-difluorometoxibencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	539,5
31		486,5	<i>N</i> -(3-fluoro-fenil)- <i>N</i> -{2-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-4-metoxibencenosulfonamida	ácido [(3-fluoro-fenil)-(4-metoxibencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	487,5
32		536,5	<i>N</i> -{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-metoxi- <i>N</i> -(4-trifluorometilfenil)-bencenosulfonamida	ácido [(4-metoxi-bencenosulfonil)-(4-trifluorometilfenil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	537,4
33		536,5	<i>N</i> -{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-metoxi- <i>N</i> -(3-trifluorometilfenil)-bencenosulfonamida	ácido [(4-metoxi-bencenosulfonil)-(3-trifluorometilfenil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	537,5
34		536,5	<i>N</i> -{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-4-metoxi- <i>N</i> -(2-trifluorometilfenil)-bencenosulfonamida	ácido [(4-metoxi-bencenosulfonil)-(2-trifluorometilfenil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina	537,6

35		485,0	<i>N</i> -(3-cloro-fenil)-4-metoxi- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	[[3-cloro-fenil]-4-metoxibencenosulfonil)-amino]-ácido acético, y 2-Fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	485,3
36		468,5	<i>N</i> -(3-fluoro-fenil)-4-metoxi- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(3-fluoro-fenil)-(4-metoxibencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-Fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	469,4
37		468,5	<i>N</i> -(2-fluoro-fenil)-4-metoxi- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(2-fluoro-fenil)-(4-metoxibencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-Fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	469,2
38		468,5	<i>N</i> -(4-fluoro-fenil)-4-metoxi- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-fluoro-fenil)-(4-metoxibencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-Fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	469,4
39		485,0	<i>N</i> -(2-cloro-fenil)-4-metoxi- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(2-cloro-fenil)-(4-metoxibencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-Fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	485,3
40		491,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)-4-fluoro- <i>N</i> -[2-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(4-fluorobencenosulfonil)-amino]-acético 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	491,3
41		498,6	<i>N</i> -[2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-4-metoxi- <i>N</i> -(4-metoxifenil)-bencenosulfonamida	ácido [(4-metoxi-bencenosulfonil)-(4-metoxifenil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	499,4
42		503,0	<i>N</i> -(2-cloro-fenil)- <i>N</i> -[2-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-4-metoxibencenosulfonamida	ácido [(2-cloro-fenil)-(4-metoxibencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	503,5
43		480,6	4-metoxi- <i>N</i> -(2-metoxi-fenil)- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-metoxi-bencenosulfonil)-(2-metoxifenil)-amino]-acético, y 2-Fenil-pirrolidina (disponible comercialmente)	481,5
44		503,0	<i>N</i> -(3-cloro-fenil)- <i>N</i> -[2-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-4-metoxibencenosulfonamida	ácido [(3-cloro-fenil)-(4-metoxi-(4-metoxibencenosulfonil)-amino)-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	503,5
45		486,5	<i>N</i> -(4-fluoro-fenil)- <i>N</i> -[2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-4-metoxibencenosulfonamida	ácido [(4-fluoro-fenil)-(4-metoxi-bencenosulfonil)-bencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	487,5
46		486,5	<i>N</i> -(2-fluoro-fenil)- <i>N</i> -[2-[2-(4-fluorofenil)-fluoro-fenil]-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-4-metoxi-bencenosulfonamida	ácido [(2-fluoro-fenil)-(4-metoxibencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (disponible comercialmente)	487,6

47		518,6	4-metoxi- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]- <i>N</i> -(3-trifluorometilfenil)-bencenosulfonamida	ácido [(4-metoxi-bencenosulfonil)-(3-trifluorometilfenil)-amino]-acético, y 2-fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	519,5
48		518,6	4-metoxi- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]- <i>N</i> -(4-trifluorometilfenil)-bencenosulfonamida	ácido [(4-metoxi-bencenosulfonil)-(2-trifluorometilfenil)-amino]-acético, y 2-fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	519,5
49		518,6	4-metoxi- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]- <i>N</i> -(2-trifluorometilfenil)-bencenosulfonamida	ácido [(4-metoxi-bencenosulfonil)-(2-trifluorometilfenil)-amino]-acético, y 2-fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	519,4
50		485,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)-2-metoxi- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(2-metoxibencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-fenilpirrolidina (disponible comercialmente)	485,4
51		499,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)-4-metoxi- <i>N</i> -[2-oxo-2-(2-fenil-piperidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(4-metoxibencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-fenilpiperidina (disponible comercialmente)	499,1
52		503,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -[2-[2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-2-metoxibencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(2-metoxibencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-pirrolidina	503,3
53		517,0	<i>N</i> -(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -[2-[2-(4-fluorofenil)-piperidin-1-il]-2-oxo-etil]-4-metoxibencenosulfonamida	ácido [(4-cloro-fenil)-(4-metoxibencenosulfonil)-amino]-acético, y 2-(4-fluorofenil)-piperidina (disponible comercialmente)	517,3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5 en el que

R^1 , R^2 y R^3 son independientemente el uno del otro hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno o alcoxi C_{1-7} sustituido por halógeno,

10 n es 1 o 2

o las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables, enantiómeros ópticamente puros, racematos o mezclas diastereoméricas de los mismos.

15 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 1.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R^1 es hidrógeno y R^2 y R^3 son como se ha definido en la reivindicación 1.

20 4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en el que los compuestos son

N-(4-cloro-fenil)-3-metoxi-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil] - bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-4-metoxi-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

25 *N*-(4-cloro-fenil)-2-metil-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

3-cloro-*N*-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

30 *N*-(4-cloro-fenil)-4-metil-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-4-metoxi-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

35 4-cloro-*N*-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-4-fluoro-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-3-fluoro-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

40 2-cloro-*N*-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

2-cloro-*N*-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

45 *N*-(4-cloro-fenil)-2-fluoro-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

4-metoxi-*N*-(4-metoxi-fenil)-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

N-(3-fluoro-fenil)-4-metoxi-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

50 *N*-(4-fluoro-fenil)-4-metoxi-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

4-metoxi-*N*-(2-metoxi-fenil)-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-bencenosulfonamida

4-metoxi-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-bencenosulfonamida o

55 *N*-(4-cloro-fenil)-2-metoxi-*N*-[2-oxo-2-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-etil]- bencenosulfonamida.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R¹ es 4-fluoro y el resto de definiciones son como se ha definido en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, en el que los compuestos son

2-cloro-N-(4-cloro-fenil)-N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-3-fluoro-N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-2-fluoro-N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-bencenosulfonamida

3-cloro-N-(4-cloro-fenil)-N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-bencenosulfonamida

4-cloro-N-(4-cloro-fenil)-N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metil-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-3-metoxi-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-4-metoxi-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-4-metil-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-3-metil-bencenosulfonamida

N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-4-metoxi-N-(2-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida

N-(3-fluoro-fenil)-N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-4-metoxi-bencenosulfonamida

N-(4-cloro-fenil)-4-fluoro-N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-bencenosulfonamida

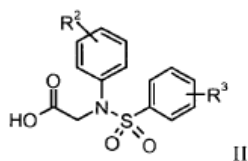
N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-4-metoxi-N-(4-metoxi-fenil)-bencenosulfonamida

N-(4-fluoro-fenil)-N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-4-metoxi-bencenosulfonamida o

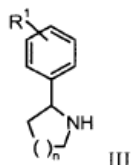
N-(4-cloro-fenil)-N-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metoxi-bencenosulfonamida.

7. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I, dicho proceso comprende

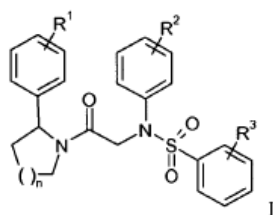
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



para formar el compuesto de fórmula



en el que los sustituyentes son como se han descrito en la reivindicación 1, y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, preparado ya sea por un proceso como el descrito en la reivindicación 7 o por un método equivalente.
9. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de fórmula I y excipientes farmacéuticamente aceptables.
10. Un medicamento como el descrito en la reivindicación 9 para utilizar en el tratamiento de trastornos del sueño, lo que incluye apnea del sueño, narcolepsia, insomnio, parasomnia, síndrome de jet lag, trastorno de los ritmos circadianos, síndrome de piernas inquietas, trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos lo que incluye ansiedad, depresión, depresión maníaca, trastornos obsesivos compulsivos, neurosis afectiva, neurosis depresiva, neurosis por ansiedad, trastornos del humor, delirios, trastornos de ataques de pánico, trastornos por estrés post-traumático, disfunción sexual, esquizofrenia, psicosis, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer y Parkinson, demencia, retraso mental, disquinesias como la enfermedad de Huntington y síndrome de Tourette, adicciones, ansiedad asociada al abuso de sustancias, trastornos convulsivos, epilepsia, enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes, trastornos alimentarios incluyendo anorexia y bulimia, asma, migraña, dolor, dolor neuropático, trastornos del sueño asociado con trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, dolor neuropático, sensibilidad aumentada o exagerada al dolor como hiperalgesia, causalgia, y alodinia, dolor agudo, dolor por quemaduras, dolor de espalda, síndrome de dolor regional complejo I y II, dolor artrítico, dolor post-apoplejía, dolor post-operatorio, neuralgia, dolor asociado con infección por VIH, dolor tras la quimioterapia, síndrome del intestino irritable.
11. Un medicamento como el descrito en la reivindicación 10 para utilizar en el tratamiento de trastornos del sueño, en el que los trastornos del sueño son apnea del sueño, narcolepsia, insomnio, parasomnia, síndrome de jet lag y trastornos del sueño asociados con enfermedades neuropsiquiátricas.
12. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del sueño, lo que incluye apnea del sueño, narcolepsia, insomnio, parasomnia, síndrome de jet lag, trastorno de los ritmos circadianos, síndrome de piernas inquietas, trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos lo que incluye ansiedad, depresión, depresión maníaca, trastornos obsesivos compulsivos, neurosis afectiva, neurosis depresiva, neurosis por ansiedad, trastornos del humor, delirios, trastornos de ataques de pánico, trastornos por estrés post-traumático, disfunción sexual, esquizofrenia, psicosis, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer y Parkinson, demencia, retraso mental, disquinesias como la enfermedad de Huntington y síndrome de Tourette, adicciones, ansiedad asociada al abuso de sustancias, trastornos convulsivos, epilepsia, enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes, trastornos alimentarios incluyendo anorexia y bulimia, asma, migraña, dolor, dolor neuropático, trastornos del sueño asociado con trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, dolor neuropático, sensibilidad aumentada o exagerada al dolor como hiperalgesia, causalgia, y alodinia, dolor agudo, dolor por quemaduras, dolor de espalda, síndrome de dolor regional complejo I y II, dolor artrítico, dolor post-apoplejía, dolor post-operatorio, neuralgia, dolor asociado con infección por VIH, dolor tras la quimioterapia, síndrome del intestino irritable.
13. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 12, en el que los trastornos del sueño son apnea del sueño, narcolepsia, insomnio, parasomnia, síndrome de jet lag y trastornos del sueño asociados con enfermedades neurológicas.