



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 341**

51 Int. Cl.:
C07D 211/96 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09711149 .6**
96 Fecha de presentación : **02.02.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2252587**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2010**

54 Título: **Derivados de piperidina-sulfonamida.**

30 Prioridad: **12.02.2008 EP 08151328**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2011

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

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

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

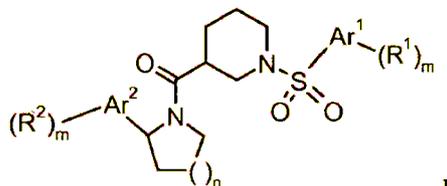
ES 2 367 341 T3

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

Derivados de piperidina-sulfonamida

5 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



I

en la que

10 Ar¹ y Ar² son con independencia entre sí arilo o heteroarilo;
 R¹ y R² son con independencia entre sí hidróxido, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido por halógeno, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido por halógeno o ciano;
 m es el número 0, 1, 2 ó 3;
 15 n es el número 1 ó 2;

o a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con la condición de que el compuesto no se elija entre el grupo formado por:

20 [2-(2-benzotiazolil)-1-pirrolidinil][1-[(4-fluorfenil)sulfonyl]-3-piperidinil]-metanona,
 [2-(2-benzotiazolil)-1-pirrolidinil][1-(2-tienilsulfonyl)-3-piperidinil]-metanona,
 [2-(4-etoxifenil)-1-pirrolidinil][1-(2-tienilsulfonyl)-3-piperidinil]-metanona,
 [2-(2-benzotiazolil)-1-pirrolidinil][1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-3-piperidinil]-metanona,
 [2-(2,4-dimetoxifenil)-1-pirrolidinil][1-(2-tienilsulfonyl)-3-piperidinil]-metanona,
 25 [2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-pirrolidinil][1-(2-tienilsulfonyl)-3-piperidinil]-metanona,
 [2-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-1-pirrolidinil][1-[(4-fluorfenil)sulfonyl]-3-piperidinil]-metanona,
 [2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-pirrolidinil][1-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-3-piperidinil]-metanona,
 [2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-pirrolidinil][1-[(4-fluorfenil)sulfonyl]-3-piperidinil]-metanona,
 [2-(2,5-dimetoxifenil)-1-pirrolidinil][1-(2-tienilsulfonyl)-3-piperidinil]-metanona y
 30 [2-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-1-pirrolidinil][1-(2-tienilsulfonyl)-3-piperidinil]-metanona.

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I son antagonistas del receptor de la orexina y que los compuestos en cuestión pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos, en los que intervienen los mecanismos de la orexina, por ejemplo los trastornos del sueño, incluida la apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag), el trastorno de los ritmos circadianos, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluida la ansiedad, la depresión, la depresión maníaca, los trastornos obsesivo-compulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la neurosis de ansiedad, los trastornos del humor, el delirio, el trastorno de ataque de pánico, los trastornos de estrés post-traumático, la disfunción sexual, la esquizofrenia, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retraso mental, la discinesias tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, las adicciones, las ansias asociadas con el abuso de drogas, los trastornos de convulsiones, la epilepsia, las enfermedades metabólicas, por ejemplo la obesidad, la diabetes, los trastornos de ingestión de comida, incluidas la anorexia y la bulimia, el asma, la migraña, el dolor de cabeza, el dolor neuropático, los trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, el dolor neuropático, la sensibilidad aumentada o exagerada al dolor, por ejemplo la hiperalgesia, la causalgia y la alodinia, el dolor agudo, el dolor por cauterización, el síndrome I y II de dolor regional complejo, el dolor artrítico, el dolor post-apoplejía, el dolor post-operativo, la neuralgia, el dolor asociado con la infección del VIH, el dolor después de la quimioterapia, el síndrome del intestino irritable, así como otras enfermedades relacionadas con la disfunción del sistema general de la orexina.

50 Las orexinas (hipocretinas) son un grupo de neuropéptidos del hipotálamo que desempeñan un papel importante en la modulación del comportamiento alimentario, la homeostasis de la energía y el ciclo de sueño-vigilia (Siegel, Annu. Rev. Psychol. 55, 125-148, 2004). La orexina-A/hipocretina-1 (OX-A, 33 aminoácidos) y la orexina-B/hipocretina-2 (OX-B, 28 aminoácidos) se derivan del mismo compuesto previo por procesos proteolíticos de la prepro-orexina de 130 aminoácidos (de Lecea y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 322-327, 1998; Sakurai, T. y col., Cell 92, 573-585, 1998). Los niveles de orexina presentan una variación diurna que es máxima durante el ciclo activo. Se han identificado dos subtipos de receptor llamados receptor de orexina-1 (OX₁R) y receptor de orexina-2 (OX₂R). La caracterización de ambos receptores en ensayos de fijación y funcionales ha demostrado que el OX₂R es un receptor no selectivo de las dos OX-A y -B, mientras que el OX₁R es selectivo de la OX-A; y a la recíproca: OX-A es

un neuropéptido no selectivo que se fija con una afinidad similar sobre el OX₁R y el OX₂R, mientras que el OX-B es selectivo y tiene una afinidad mayor para el OX₂R (Sakurai, T. y col., Cell 92, 573-585, 1998). Ambos receptores pertenecen al grupo A de receptores unidos a la proteína G (GPCR), que se unen a través de G_{q/11} a la activación de fosfolipasa C que conduce a la hidrólisis de la fosfoinositida (PI) y a la elevación de los niveles intracelulares de Ca²⁺. Sin embargo, se ha demostrado que el OX₂R se podría unir también a través de G_{i/o} al mecanismo cAMP (Sakurai, Regulatory Peptides 126, 3-10, 2005). El análisis Northern Blot de tejidos de ratas adultas pone de manifiesto que el mRNA de prepro-orexina se detecta exclusivamente en el cerebro (exceptuada una pequeña cantidad en los testículos) y que los transcritos de OX₁R y de OX₂R se detectan también exclusivamente en el cerebro (Sakurai, T. y col., Cell 92, 573-585, 1998). Se obtienen resultados similares empleando el Northern Blot en múltiples tejidos humanos. Los estudios de distribución en el cerebro de la rata, aplicando la hibridación "in situ" y la histoquímica inmune, han demostrado que las neuronas de orexina se hallan únicamente en la zona lateral del hipotálamo con proyecciones hacia la totalidad del SNC (Peyron y col., J. Neurosci. 18, 9996-10015, 1998; Nambu y col., Brain Res. 827, 243-60, 1999). Además, tanto el receptor de OX₁ como el de OX₂ están presentes en regiones del cerebro que son importantes para la regulación del sueño/vigilia.

Se ha sugerido que la ruptura del sistema de la orexina es la causa de la narcolepsia en base a las siguientes líneas de evidencia: (a) los ratones "knock-out" de prepro-orexina poseen un fenotipo con características marcadamente similares a la narcolepsia (Chemelli y col., Cell 98, 437-451, 1999), (b) se ha constatado que una mutación (canarc-1), que rompe el gen que codifica al OX₂R, es la causa de la narcolepsia canina (Lin y col., Cell 98, 365-376, 1999), (c) se observa la carencia de OX-A y OX-B en pacientes narcolépticos humanos (Nishino y col., Lancet 355, 39-40, 2000; Peyron y col., Nature Medicine 6, 991-997, 2000), (d) se ha demostrado que el modafinil, un fármaco anti-narcoléptico de mecanismo de acción desconocido, activa las neuronas de la orexina (Mignot y col., Sleep 11, 1012-1020, 1997; Chemelli y col., Cell 98, 437-451, 1999). La administración intracerebroventricular (icv) de la OX-A aumenta de un modo dependiente de la dosis la vigilia en la rata y además reduce el sueño REM total en un 84% (Piper y col., Eur. J. Neuroscience 12, 726-730, 2000). En su conjunto, estas observaciones son consistentes con un rol esencial del sistema de la orexina en la modulación del ciclo sueño/vigilia.

La orexina desempeña un papel importante en el estrés y la ansiedad a través de su interacción con el sistema del factor de liberación de la corticotropina (CRF) del hipotálamo (Sakamoto y col., Regul. Pept. 118, 183-91, 2004). La inyección icv de la OX-A induce el animal se ponga listo (estrés-respuesta), que en parte se bloquea con un antagonista del CRF (Ida y col., Biochem. Biophys. Res. Comm. 270, 318-323, 2000). El OX₂R se expresa en alto grado en la médula adrenal, mientras que el OX₁R tiene un nivel elevado en el córtex adrenal. Tanto la OX-A como la OX-B estimulan la liberación de la corticosterona al plasma e inducen el c-Fos en el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo (Kuru y col., Neuroreport 11, 1977-1980, 2000). Además, las neuronas de orexina que se proyectan a las neuronas del CRF se expresan principalmente en el OX₂R (Winsky-Sommerer y col., J. Neuroscience 24, 11439-11448, 2004). Por consiguiente, la estimulación del OX₂R activa el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA). Es interesante en este contexto que se ha publicado que los incrementos de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en plasma, inducidos por la orexina A, se atenúan por acción de 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 y col., Neurosci Res., 21 de diciembre de 2006). Un informe preclínico reciente (Suzuki y col., Brain Research 1044, 116-121, 2005) ha sugerido un efecto ansiogénico de la OX-A. la inyección icv de la OX-A en los ratones provoca un comportamiento similar a la ansiedad. Los efectos fueron similares a los del factor de liberación de la corticotropina (CRF), que se ensayó al mismo tiempo con fines comparativos. Un estudio reciente ha demostrado también la presencia de los receptores funcionales de la OX₁ y la OX₂ en tejido adiposo humano y sus roles en el metabolismo del tejido adiposo y en la adipogénesis (Digby y col., J. Endocrinol. 191, 129-36, 2006).

En resumen, considerando las funciones tan diversas que desempeña el sistema de la orexina en el despertar, sueño/vigilia, regulación del apetito y sus roles en la ansiedad y la respuesta al estrés, etc., cabe esperar que los fármacos (o compuestos) dirigidos al sistema de la orexina tengan efectos terapéuticos beneficiosos para el tratamiento de enfermedades del tipo trastornos del sueño, incluida la apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag), el trastorno de los ritmos circadianos, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluida la ansiedad, la depresión, la depresión maníaca, los trastornos obsesivo-compulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la neurosis de ansiedad, los trastornos del humor, el delirio, el trastorno de ataque de pánico, los trastornos de estrés post-traumático, la disfunción sexual, la esquizofrenia, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retraso mental, la discinesias tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, las adicciones, las ansias asociadas con el abuso de drogas, los trastornos de convulsiones, la epilepsia, las enfermedades metabólicas, por ejemplo la obesidad, la diabetes, los trastornos de ingestión de comida, incluidas la anorexia y la bulimia, el asma, la migraña, el dolor de cabeza, el dolor neuropático, los trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, el dolor neuropático, la sensibilidad aumentada o exagerada al dolor, por ejemplo la hiperalgesia, la causalgia y la alodinia, el dolor agudo, el dolor por cauterización, el síndrome I y II de dolor regional complejo, el dolor artrítico, el dolor post-apoplejía, el dolor post-operativo, la neuralgia, el dolor asociado con la infección del VIH, el dolor después de la quimioterapia, el síndrome del intestino irritable, así como otras enfermedades relacionadas con la disfunción del sistema general de la orexina.

En numerosos documentos se describen los conocimientos actuales del mecanismo de la orexina, por ejemplo en los documentos siguientes:

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

Se aplican las siguientes definiciones de los términos generales empleados en la presente descripción con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

10 Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares. El término "alquilo" denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono.

15 El término "alcoxi inferior" denota un grupo en el que los restos alquilo tienen los significados recién definidos y que está unido a través de un átomo de oxígeno.

20 El término "halógeno" denota cloro, yodo, flúor o bromo.

El término "arilo" significa un grupo hidrocarburo cíclico aromático monovalente, que contiene uno o más anillos fusionados, en el que por lo menos un anillo es de naturaleza aromática. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, bifenilo, indanilo, antraquinolilo y similares.

25 "Heteroarilo" significa un grupo carbocíclico aromático monovalente, que incorpora uno, dos o tres heteroátomos al anillo (elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre). Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: imidazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiazolilo, tiofenilo, furanilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzopiranilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, cromanilo, naftiridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 3,4-dihidro-2H-benzo-
30 [b][1,4]dioxepinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, indanilo, benzo[1,3]dioxol, 2,3-dihidro-[1,4]dioxinilo y similares.

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior sustituido por halógeno" indica un resto alquilo ya definido previamente, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por halógeno, por ejemplo CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂CF₂CF₃ y similares.

35 El término "alcoxi inferior sustituido por halógeno" indica un resto en el que un resto alquilo inferior sustituido por halógeno, ya definido antes, está unido a través de un átomo de oxígeno.

40 El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales formadas con ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo con 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.

45 Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que n es el número 1.

Los compuestos preferidos de este grupo son por ejemplo los siguientes:

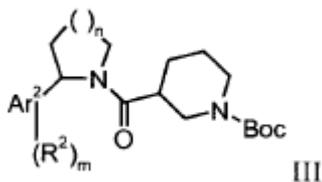
50 [1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-[2-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona
[1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona
[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona
[1-(2-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona
[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-metanona o
55 [1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-[2-(2-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son también aquellos, en los que n es el número 2.

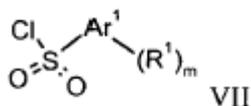
60 Los compuestos preferidos de este grupo son por ejemplo los siguientes: la [1-(2-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-(2-fenil-piperidin-1-il)-metanona o la [1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-(2-fenil-piperidin-1-il)-metanona.

Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por los procesos que se describen a continuación, dicho proceso consiste en:

65 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

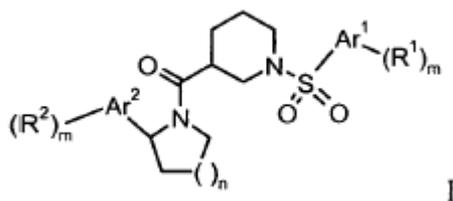


con el correspondiente cloruro de sulfonilo de la fórmula



5

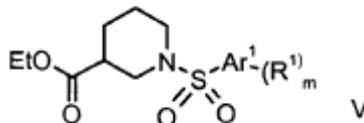
para generar un compuesto de la fórmula



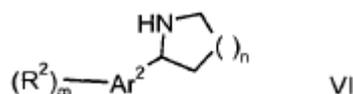
en la que Ar¹, Ar², R¹, R², m y n tienen los significados definidos anteriormente, o

10

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

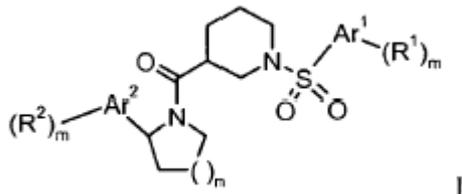


con el correspondiente compuesto de la fórmula



15

para generar un compuesto de la fórmula



en la que Ar¹, Ar², R¹, R², m y n tienen los significados definidos anteriormente, y, si se desea,

20

convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

La obtención de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo por vías de síntesis sucesivas o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se describen en el esquema siguiente. Los métodos requeridos para efectuar la reacción y purificación de los productos resultantes ya son conocidos de los expertos en química orgánica. Los sustituyentes y los índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos antes, a menos que se indique lo contrario.

25

Más en concreto, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se describen a continuación, por métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Las condiciones apropiadas para los diferentes pasos de reacción ya son conocidas por los expertos. El orden de reacción no se limita al representado en el esquema 1, sino que en función de los materiales de partida y de su respectiva reactividad, el orden de los pasos de reacción podrá alterarse libremente. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que

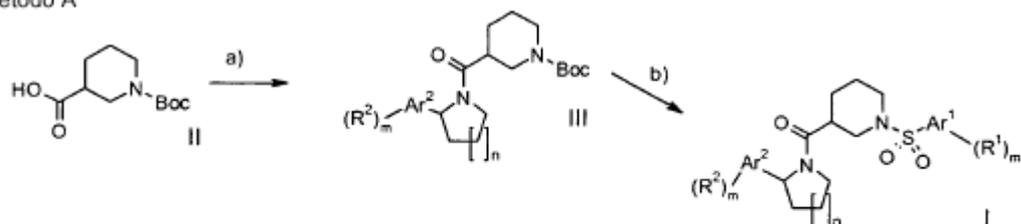
30

pueden obtenerse por métodos similares a los descritos a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos o por métodos ya conocidos de la técnica.

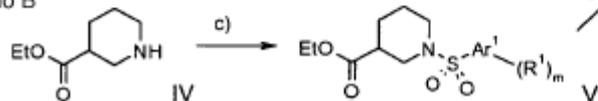
Esquema 1

5

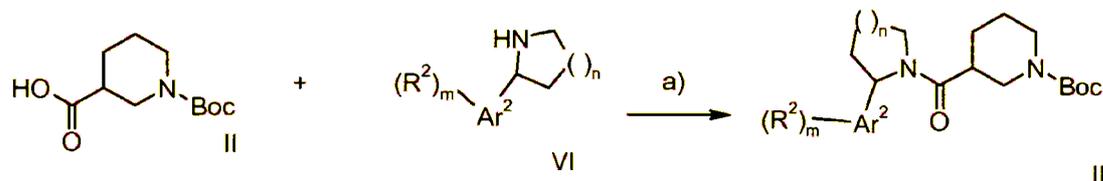
método A



método B



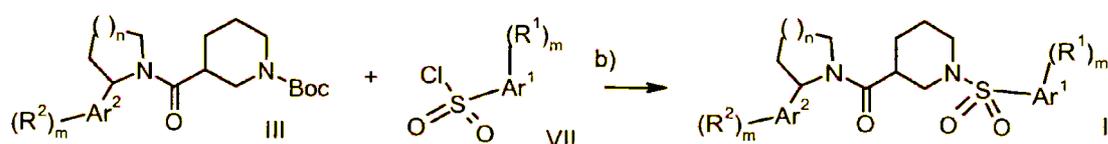
paso a)



- 10 El ácido 1-(tert-butoxycarbonyl)-3-piperidinacarbóxico II es un producto comercial que puede condensarse con 2-fenil-pirrolidinas o piperidinas VI, que son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos descritos en la bibliografía técnica, por ejemplo en: Basha, F.Z.; Debernardis, J.F.; *Tetrahedron Lett.* **25**, 527, 1984, o Walter, G.; *Chem. Ber.* **84**, 304, 1951. En general, la condensación de ácidos carboxílicos con aminas se ha descrito en múltiples ocasiones en la bibliografía técnica y los expertos en química orgánica ya conocen estos procedimientos (en cuanto a las condiciones de reacción descritas en la bibliografía técnica relativas a dichas reacciones véase por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999). El ácido puede transformarse de modo conveniente en la amida correspondiente por condensación con la amina recurriendo a reactivos que aceleren esta condensación. Para efectuar esta transformación pueden utilizarse igual de bien por ejemplo los reactivos de condensación tales como el N,N'-carbonyldiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato del 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y similares. Se ha considerado oportuno llevar a cabo la reacción en un disolvente y en presencia de una base. No existe limitación especial en cuanto a la naturaleza del disolvente empleado, con la condición de que no afecte negativamente la reacción ni a los reactivos que intervienen en ella y de que puede disolver a los reactivos, por lo menos en cierta medida. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: la DMF, diclorometano (DCM), dioxano, THF y similares. No existe limitación especial en cuanto a la naturaleza de la base empleada para este paso y en general puede utilizarse también cualquier base para este tipo de reacción. Los ejemplos de tales bases incluyen la trietilamina, la diisopropiltilamina y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura de reacción exacta no es un parámetro crítico para la invención. Se ha considerado conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento de temperatura ambiente hasta reflujo. El tiempo requerido para completar la reacción puede variar también entre amplios márgenes, en función de muchos factores, a saber, la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo puede ser suficiente un período de 0,5 h a varios días para obtener la amida protegida III.

35

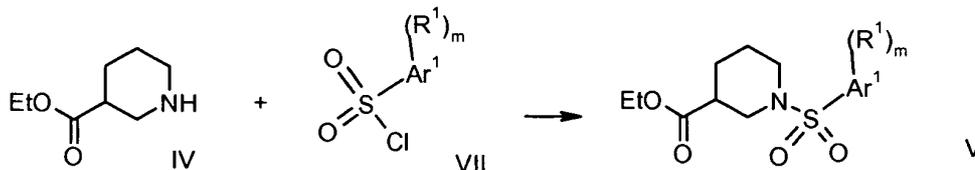
paso b)



- 40 La eliminación del grupo protector Boc se ha descrito en múltiples ocasiones en la bibliografía técnica. En cuanto a los métodos para efectuar esta transformación véase por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A*

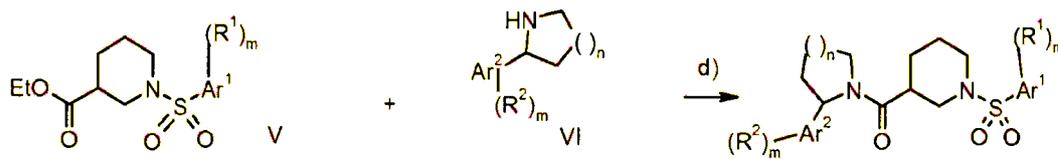
Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999. Sin embargo se ha considera conveniente hacer reaccionar la amida protegida II con un ácido en un disolvente. No hay limitaciones especiales en cuanto a la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no afecte negativamente a la reacción ni a los reactivos que intervienen y que disuelva a los reactivos, por lo menos en cierta medida. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen: DMF, diclorometano (DCM), dioxano, THF y similares. No hay limitaciones especiales en cuanto a la naturaleza del ácido empleado en este paso y puede utilizarse en este paso cualquier ácido que se emplee habitualmente para este tipo de reacción. Los ejemplos de tales ácidos incluyen al TFA, HCl y similares. La reacción puede llevarse a cabo en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura exacta de reacción no es crítica en esta invención. Se ha considerado oportuno llevar a cabo la reacción con calentamiento de temperatura ambiente a reflujo. El tiempo requerido para completar la reacción puede variar también dentro de amplios márgenes, en función de muchos factores, sobre todo de la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, normalmente puede ser suficiente un período de 0,5 h a varios días para obtener la amina libre que puede hacerse reaccionar con los cloruros de ácido VII (que son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos ya descritos en la bibliografía técnica), en presencia de una base y un disolvente, para obtener las piperidina-sulfonamidas I. No hay limitaciones especiales en cuanto a la naturaleza del disolvente empleado, con la condición de que no afecte negativamente a la reacción ni a los reactivos que intervienen y que disuelva a los reactivos, por lo menos en cierta medida. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen: DMF, diclorometano (DCM), dioxano, THF y similares. No hay limitaciones especiales en cuanto a la naturaleza de la base empleada en este paso y podrá emplearse en él cualquier base que se esté empleando habitualmente para reacciones de este tipo. Los ejemplos de tales bases incluyen la trietilamina, diisopropiltilamina y similares. La reacción puede llevarse a cabo en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura exacta de reacción no es crítica en esta invención. Se ha considerado oportuno llevar a cabo la reacción con calentamiento de temperatura ambiente a reflujo. El tiempo requerido para completar la reacción puede variar también dentro de amplios márgenes, en función de muchos factores, sobre todo de la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, normalmente puede ser suficiente un período de 0,5 h a varios días para obtener las piperidina-sulfonamidas I.

Paso c)



El piperidina-3-carboxilato de etilo IV es un producto comercial y puede condensarse con cloruros de sulfonilo VII (que son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos descritos en la bibliografía técnica) en presencia de una base y un disolvente, obteniéndose el éster de piperidina-sulfonamida V. No hay limitaciones especiales en cuanto a la naturaleza del disolvente empleado, con la condición de que no afecte negativamente a la reacción ni a los reactivos que intervienen en ella y que disuelva a los reactivos, por lo menos en cierta medida. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen: DMF, diclorometano (DCM), dioxano, THF y similares. No hay limitaciones especiales en cuanto a la naturaleza de la base empleada en este paso y podrá emplearse en él cualquier base que se esté empleando habitualmente para reacciones de este tipo. Los ejemplos de tales bases incluyen la trietilamina, la diisopropiltilamina y similares. La reacción puede llevarse a cabo en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura exacta de reacción no es crítica en esta invención. Se ha considerado oportuno llevar a cabo la reacción con calentamiento de temperatura ambiente a reflujo. El tiempo requerido para completar la reacción puede variar también dentro de amplios márgenes, en función de muchos factores, sobre todo de la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, normalmente puede ser suficiente un período de 0,5 h a varios días para obtener los ésteres de piperidina-sulfonamida V.

Paso d)



Los ésteres de piperidina-sulfonamida V pueden transformarse en las piperidina-sulfonamidas finales I de modo similar a los procedimientos descritos en la bibliografía técnica. Sin embargo se ha considerado oportuno aplicar una serie de reacciones de dos pasos, en la que el grupo funcional éster del compuesto V se elimina en medio básico acuoso y el grupo funcional ácido liberado se transforma por reacción con las aminas correspondientes VI en condiciones de condensación. No hay limitaciones especiales en cuanto a la naturaleza de la base acuosa empleada, con la condición de que no afecte negativamente a la reacción ni a los reactivos que intervienen en ella y que pueda disolver los disolventes, por lo menos en cierta medida. Los ejemplos de base acuosas apropiadas

incluyen el NaOH, LiOH y similares. Puede emplearse cualquiera de los codisolventes que se emplean habitualmente. Los ejemplos de tales codisolventes incluyen al metanol, THF, agua y similares. La condensación de los ácidos carboxílicos con aminas se ha descrito en múltiples ocasiones en la bibliografía técnica y los expertos en química orgánica ya conocen estos procedimientos (en cuanto a las condiciones de reacción descritas en la bibliografía técnica relativas a dichas reacciones véase por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999). El ácido intermedio formado puede transformarse de modo conveniente en la amida correspondiente por condensación con la amina VI (producto comercial o compuesto que puede obtenerse por métodos descritos en las referencias o por métodos ya conocidos de la técnica; según proceda) recurriendo a reactivos que aceleran esta condensación. Para efectuar esta transformación pueden utilizarse igual de bien por ejemplo los reactivos de condensación tales como el N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato del 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y similares. Se ha considerado oportuno llevar a cabo la reacción en un disolvente y en presencia de una base. No existe limitación especial en cuanto a la naturaleza del disolvente empleado, con la condición de que no afecte negativamente la reacción ni a los reactivos que intervienen en ella y de que puede disolver a los reactivos, por lo menos en cierta medida. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen: la DMF, diclorometano (DCM), dioxano, THF y similares. No existe limitación especial en cuanto a la naturaleza de la base empleada para este paso y en general puede utilizarse también cualquier base para este tipo de reacción. Los ejemplos de tales bases incluyen la trietilamina, la diisopropiletilamina y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y la temperatura de reacción exacta no es un parámetro crítico para la invención. Se ha considerado conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento de temperatura ambiente hasta reflujo. El tiempo requerido para completar la reacción puede variar también entre amplios márgenes, en función de muchos factores, a saber, la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo puede ser suficiente un período de 0,5 h a varios días para obtener las piperidina-sulfonamidas I.

Los compuestos se investigan con arreglo al ensayo descrito a continuación.

Ensayo de movilización intracelular de Ca^{2+}

Se mantienen los receptores de orexina-1 humana (hOX1) o de orexina-2 humana (hOX2) que expresan de modo estable la línea celular mutante de ovario de hámster chino (dHFr-) en un medio del tipo Dulbecco's Modified Eagle Medium (1X) con GlutaMax™ 1, 4500 mg/l de D-glucosa y piruvato sódico (nº de catálogo 31966-021, Invitrogen, Carlsbad, CA), suero fetal bovino dializado del 5% (nº de catálogo 26400-044), 100 µg/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin. Se siembran las células a razón de 5×10^4 células/hoyo en placas de fondo negro/transparente, de 96 hoyos, tratadas con poli-D-lisina (nº de catálogo BD356640, BD Biosciences, Palo Alto, CA). Pasadas 24 h se cargan las células a 37°C durante 1 h con 4 µM de Flou-4-acetoximetilo-éster (nº de catálogo F-14202, Molecular Probes, Eugene, OR) en tampón FLIPR (1xHBSS, 20 mM HEPES, 2,5 mM probenecida). Se adquieren la solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) (10X) (nº de catálogo 14065-049) y HEPES (1M) (nº de catálogo 15630-056) a la empresa Invitrogen, Carlsbad, CA. La probenecida (250 mM) (nº de catálogo P8761) proviene de Sigma, Buchs, Suiza. Se lavan las células cinco veces con tampón FLIPR para eliminar el exceso de colorante y se determina la movilización intracelular del calcio [Ca^{2+}]_i con un lector del tipo Fluormetric Imaging Plate Reader (FLIPR-96, Molecular Devices, Menlo Park, CA) del modo descrito anteriormente (Malherbe y col., Mol. Pharmacol. 64, 823-832, 2003). Como agonista se emplea la orexina A (nº de catálogo 1455, Toris Cookson Ltd., Bristol, UK). Se diluye la orexina A (solución patrón 50 mM en DMSO) con tampón FLIPR + 0,1% de BSA. Se miden cada día los valores de EC₅₀ y EC₈₀ de la orexina-A a partir de las curvas de respuesta frente a la concentración de agonista estándar en líneas celulares CHO(dHFr-)-OX1R y -OX2R. Se disuelven todos los compuestos en DMSO del 100 %. Se determinan las curvas de inhibición por adición de 11 concentraciones (0,0001-10 µM) de compuestos inhibidores y empleando como agonista el valor de EC₈₀ de la orexina-A (una concentración que da el 80% de la respuesta máxima de agonista, determinada diariamente). Se aplican los antagonistas (incubación a 37°C) 25 minutos antes de la aplicación del agonista. Se miden las respuestas en forma de incremento de pico en la fluorescencia menos la basal, normalizada para el efecto estimulador máximo inducido por el valor EC₈₀ de orexina-A u orexina-B. Las curvas de inhibición se ajustan con arreglo a la ecuación de Hill: $y = 100/(1+(x/IC_{50})^{n_H})$, en la que n_H = factor de pendiente, empleando el programa informático Excel-fit 4 (Microsoft). Los valores K_b se calcula con arreglo a la ecuación siguiente $K_b = IC_{50}/(1+[A]/EC_{50})$, en la que A es la concentración de agonista añadida que es muy próxima al valor EC₈₀ del agonista y se derivan los valores IC₅₀ y EC50 a partir de la inhibición del antagonista y las curvas del agonista de la orexina-A o B, respectivamente.

Los compuestos presentan un valor K_b (µM) < 0,1 en humanos sobre el receptor de orexina, tal como se indica en la siguiente tabla.

ejemplo	K_b (µM) OX2R (humano)	ejemplo	K_b (µM) OX2R (humano)
3	0,0788	11	0,0053

ejemplo	K _b (μM) OX2R (humano)	ejemplo	K _b (μM) OX2R (humano)
7	0,02	14	0,0138
8	0,0219	16	0,0592
10	0,0226	17	0,0113

5 Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

10 Los compuestos de la fórmula I pueden procesarse con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de los preparados farmacéuticos. La lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares pueden utilizarse, por ejemplo, como vehículos de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares. No obstante, en función de la naturaleza de la sustancia activa normalmente no se requieren vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los vehículos idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos y similares.

20 Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

25 Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, así como un proceso para su fabricación, que consiste en integrar uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

30 Las indicaciones más preferidas según la presente invención son las que abarcan los trastornos del sueño, incluida la apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag), el trastorno de los ritmos circadianos, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluida la ansiedad, la depresión, la depresión maníaca, los trastornos obsesivo-compulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la neurosis de ansiedad, los trastornos del humor, el delirio, el trastorno de ataque de pánico, los trastornos de estrés post-traumático, la disfunción sexual, la esquizofrenia, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retraso mental, la discinesias tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, las adicciones, las ansias asociadas con el abuso de drogas, los trastornos de convulsiones, la epilepsia, las enfermedades metabólicas, por ejemplo la obesidad, la diabetes, los trastornos de ingestión de comida, incluidas la anorexia y la bulimia, el asma, la migraña, el dolor de cabeza, el dolor neuropático, los trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, el dolor neuropático, la sensibilidad aumentada o exagerada al dolor, por ejemplo la hiperalgesia, la causalgia y la alodinia, el dolor agudo, el dolor por cauterización, el síndrome I y II de dolor regional complejo, el dolor artrítico, el dolor post-apoplejía, el dolor post-operativo, la neuralgia, el dolor asociado con la infección del VIH, el dolor después de la quimioterapia, el síndrome del intestino irritable y otras enfermedades relacionadas con la disfunción general del sistema de la orexina.

45 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y tendrá que ajustar, como es obvio, a los requisitos individuales de cada caso particular. En caso de administración, la dosificación para adultos puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg al día de un compuesto de la fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o dividirse en subdosis, pero, además, el límite superior indicado podrá rebasarse si se considera indicado.

50 Formulación de tabletas (granulación húmeda)

Elem.	Ingrediente	mg/tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
55	1. compuesto de la 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

5

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50 °C.
3. Se pasan los gránulos por un molino apropiado.
4. Se añade el elemento 5 y se mezclan durante tres minutos; se comprime en una prensa apropiada.

10

Formulación de cápsulas

15	Elem.	Ingrediente	<u>mg/cápsula</u>			
			5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
		1. compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
20		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

25

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas adecuadas.

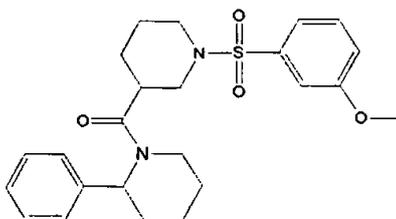
30

Parte experimental

Ejemplo 1 (método A)

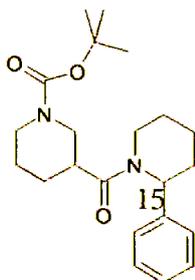
35

[1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-(2-fenil-piperidin-1-il)-metanona



Paso 1

40 3-(2-fenil)-piperidina-1-carbonil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



45

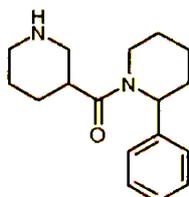
A una solución de 2 g del ácido 1-(tert-butoxicarbonil)-3-piperidinacarboxílico (producto comercial) (8,72 mmoles) en 15 ml de DMF:DCM (3:1) se le añaden 1,39 g de 2-fenilpiperidina (producto comercial) (8,72 mmoles) y 3,04 ml de DIPEA (17,4 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se le añaden 2,5 g de EDCI (13,1 mmoles) y 2,04 g de HOBT (13,1 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h, se diluye

con salmuera (50 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto, que se sigue purificando por cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 30 al 35 % en hexano, obteniéndose 1 g (31 %) del compuesto epigrafiado. (MH+) 372,18.

5

Paso 2

(2-fenil-piperidin-1-il)-piperidin-3-il-metanona



10

A una solución de 1 g del 3-(2-fenil-piperidina-1-carbonil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en DCM (15 ml) se le añade ácido trifluoroacético al 40 % en DCM (6 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4-5 h. Una vez finalizada la reacción se evaporan todos los componentes volátiles, se añade agua (20 ml) y se extrae la mezcla con (2 x 25 ml) de éter de dietilo. Se ajusta la fase acuosa con una solución acuosa de NaOH al 10 % a pH = 12 y se extrae con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 0,731 g (95 %) del compuesto epigrafiado. (MH+) 273,36.

15

Paso 3

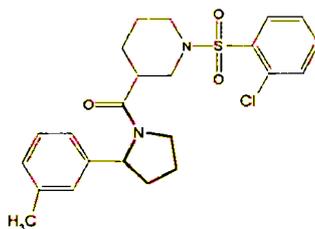
20 A una solución de 0,09 g de la (2-fenil-piperidin-1-il)-piperidina-3-il)metanona (0,33 mmoles) y 0,2 ml de DIPEA en DCM (5 ml) se le añaden por goteo a temperatura ambiente 0,082 g del cloruro de 3-metoxi-bencenosulfonilo (0,39 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h. Una vez finalizada la reacción se añade agua (2 x 15 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto, que se sigue purificando por cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 10 al 15 % en hexano, obteniéndose 0,018 g (13 %) del compuesto epigrafiado. (MH+) 443,35.

25

Ejemplo 2 (método B)

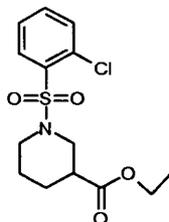
[1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-(2-m-tolil-pirrolidin-1-il)-metanona

30



Paso 1

1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-3-carboxilato de etilo



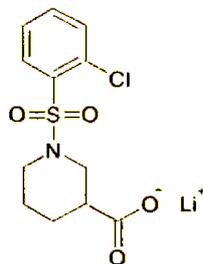
35

40 A una solución de 3,87 g del clorhidrato del piperidina-3-carboxilato de etilo (producto comercial) (20 mmoles) en 40 ml de DCM se le añaden 10 ml de DIPEA (60 mmoles). Se le añaden por goteo a temperatura ambiente 2,72 ml del cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo (20 mmoles) y se agita durante 14 h. Se diluye la mezcla con 30 ml de DCM, se lava con agua (3 x 50 ml), se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto, que se sigue purificando por cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexano, obteniéndose 5,73 g (86,3 %) del compuesto epigrafiado. (MH+) 332,16.

40

paso 2

1-(2-cloro-benceno sulfonil)-piperidina-3 carboxilato de litio



5 A una solución de 5,7 g del 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-3-carboxilato de etilo (17 mmoles) en 30 ml de THF:metanol:agua (2:1:1) se le añaden 1,08 g de LiOH·H₂O (25,7 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5-6 h y se evaporan todos los componentes volátiles, hasta sequedad. Se emplea el compuesto para el paso siguiente sin más purificación.

10

Paso 3

[1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-[2-m-tolil-pirrolidin-1-il]-metanona

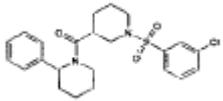
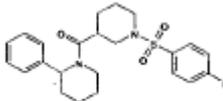
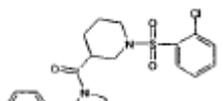
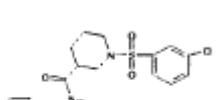
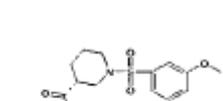
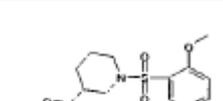
15 A una solución 0,1 g del 1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidina-3-carboxilato de litio (0,32 mmoles) en DMF:DCM (3:1) se le añaden 0,047 g de la 2-(3-metilfenil)-pirrolidina (0,29 mmoles) y 0,27 ml de DIPEA (1,6 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y se le añaden 0,147 g de HATU (0,38 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se diluye con 15 ml de salmuera y se extrae con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida hasta sequedad, obteniéndose el producto en bruto que se sigue purificando por cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 15 % en hexano, obteniéndose 0,03 g (20,8 %) del compuesto epigrafiado. (MH⁺) 447,07.

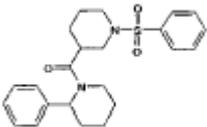
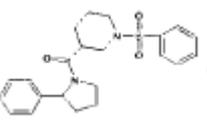
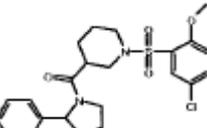
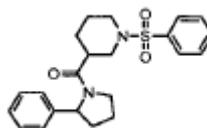
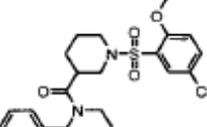
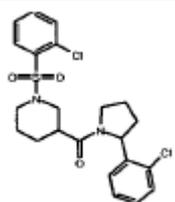
20

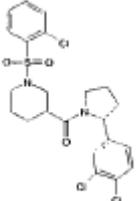
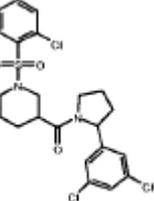
25 De modo similar a los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2 se obtienen otros derivados de piperidina-sulfonamida de los ejemplos 3-19 aplicando el método y empleando los materiales de partida que se indican en la tabla 1.

Tabla 1

nº	estructura	P.M.	nombre	materiales de partida	Kb hOx2 (µM)	P.M. hallado
3		450,96	[1-(2-clorobencenosulfonil)-piperidin-3-il]-[2-(4-fluorfenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	clorhidrato del piperidina-3-carboxilato de etilo, cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo y 2-(4-fluor-fenil)pirrolidina (producto comercial) (método B)	0,0788	451,16
4		446,996	[1-(2-clorobencenosulfonil)-piperidin-3-il]-[2-fenil-piperidin-1-il]-metanona	ácido 1-(tert-butoxi-carbonil)-3-piperidina-carboxílico, 2-fenil-piperidina y cloruro de 2-clorobencenosulfonilo (todos son productos comerciales) (método A)	0,1179	447,38

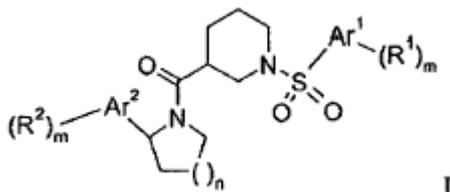
5		446,996	[1-(3-clorobencenosulfonyl)-piperidin-3-yl]-[2-fenil-piperidin-1-yl]-metanona	ácido 1-(tert-butoxi-carbonil)-3-piperidina-carboxílico, 2-fenil-piperidina y cloruro de 3-clorobencenosulfonylo (todos son productos comerciales) (método A)	0,5498	447,29
6		430,541	[1-(4-fluorbencenosulfonyl)-piperidin-3-yl]-[2-fenil-piperidin-1-yl]-metanona	ácido 1-(tert-butoxi-carbonil)-3-piperidina-carboxílico, 2-fenil-piperidina y cloruro de 4-fluorbencenosulfonylo (todos son productos comerciales) (método A)	0,7562	431,34
7		432,969	[1-(2-clorobencenosulfonyl)-piperidin-3-yl]-[2-fenil-pirrolidin-1-yl]-metanona	ácido 1-(tert-butoxi-carbonil)-3-piperidina-carboxílico, 2-fenil-pirrolidina y cloruro de 2-clorobencenosulfonylo (todos son productos comerciales) (método A)	0,02	433,29
8		432,969	[1-(3-clorobencenosulfonyl)-piperidin-3-yl]-[2-fenil-pirrolidin-1-yl]-metanona	ácido 1-(tert-butoxi-carbonil)-3-piperidina-carboxílico, 2-fenil-pirrolidina y cloruro de 3-clorobencenosulfonylo (todos son productos comerciales) (método A)	0,0219	433,27
9		428,55	[1-(3-metoxibencenosulfonyl)-piperidin-3-yl]-[2-fenil-pirrolidin-1-yl]-metanona	ácido 1-(tert-butoxi-carbonil)-3-piperidina-carboxílico, 2-fenil-pirrolidina y cloruro de 3-metoxi-metoxibencenosulfonylo (todos son productos comerciales) (método A)	0,1218	429,34
10		442,577	[1-(2-metoxibencenosulfonyl)-piperidin-3-yl]-[2-fenil-piperidin-1-yl]-metanona	ácido 1-(tert-butoxi-carbonil)-3-piperidina-carboxílico, 2-fenil-piperidina y 2-piperidina y cloruro de 2-metoxibencenosulfonylo (todos son productos comerciales) (método A)	0,0226	443,31
11		428,55	[1-(2-metoxibencenosulfonyl)-piperidin-3-yl]-[2-fenil-pirrolidin-1-yl]-metanona	ácido 1-(tert-butoxi-carbonil)-3-piperidina-carboxílico, 2-fenil-pirrolidina y cloruro de 2-metoxibencenosulfonylo (todos son productos comerciales) (método A)	0,0053	429,36

12		412,551	(1-benzenesulfonyl-piperidin-3-yl)-(2-fenil-piperidin-1-yl)-metanona	ácido 1-(tert-butoxi-carbonil)-3-piperidina-carboxílico, 2-fenil-piperidina y cloruro de benzenosulfonilo (todos son productos comerciales) (método A)	0,309	413,35
13		416,514	[1-(4-fluorbencenosulfonyl)-piperidin-3-yl]-(2-fenil-pirrolidin-1-yl)-metanona	ácido 1-(tert-butoxi-carbonil)-3-piperidina-carboxílico, 2-fenil-pirrolidina y cloruro de 4-fluorbencenosulfonilo (todos son productos comerciales) (método A)	0,3335	417,3
14		462,995	[1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonyl)-piperidin-3-yl]-(2-fenil-pirrolidin-1-yl)-metanona	ácido 1-(tert-butoxi-carbonil)-3-piperidina-carboxílico, 2-fenil-pirrolidina y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (todos son productos comerciales) (método A)	0,0138	463,28
15		398,524	(1-(1-bencenosulfonyl)-piperidin-3-yl)-(2-fenil-pirrolidin-1-yl)-metanona	ácido 1-(tert-butoxi-carbonil)-3-piperidina-carboxílico, 2-fenil-pirrolidina y cloruro de benzenosulfonilo (todos son productos comerciales) (método A)	0,2579	399,33
16		477,022	[1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonyl)-piperidin-3-yl]-(2-fenil-piperidin-1-yl)-metanona	ácido 1-(tert-butoxi-carbonil)-3-piperidina-carboxílico, 2-fenil-piperidina y cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (todos son productos comerciales) (método A)	0,0592	477,3
17		467,415	[1-(2-clorobencenosulfonyl)-piperidin-3-yl]-[2-(2-clorofenil)-pirrolidin-1-yl]-metanona	clorhidrato del piperidina-3-carboxilato de etilo, cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo y 2-(2-cloro-fenil)pirrolidina (producto comercial) (método B)	0,0113	467,75

18		501,86	[1-(2-clorobencenosulfonil)-piperidin-3-il]-[2-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	clorhidrato del piperidina-3-carboxilato de etilo, cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo y 2-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina (producto comercial) (método B)	0,75	503,06
19		501,86	[1-(2-clorobencenosulfonil)-piperidin-3-il]-[2-(3,5-dicloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona	clorhidrato del piperidina-3-carboxilato de etilo, cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo y 2-(3,5-dicloro-fenil)-pirrolidina (producto comercial) (método B)	0,6697	503,06

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5

en la que

Ar¹ y Ar² son con independencia entre sí arilo o heteroarilo;

10 R¹ y R² son con independencia entre sí hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido por halógeno, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido por halógeno o ciano;

m es el número 0, 1, 2 ó 3;

n es el número 1 ó 2;

15 o a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; con la condición de que el compuesto no se elija entre el grupo formado por:

[2-(2-benzotiazolil)-1-pirrolidinil][1-[(4-fluorfenil)sulfonil]-3-piperidinil]-metanona,

[2-(2-benzotiazolil)-1-pirrolidinil][1-(2-tienilsulfonil)-3-piperidinil]-metanona,

20 [2-(4-etoxifenil)-1-pirrolidinil][1-(2-tienilsulfonil)-3-piperidinil]-metanona,

[2-(2-benzotiazolil)-1-pirrolidinil][1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-3-piperidinil]-metanona,

[2-(2,4-dimetoxifenil)-1-pirrolidinil][1-(2-tienilsulfonil)-3-piperidinil]-metanona,

[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-pirrolidinil][1-(2-tienilsulfonil)-3-piperidinil]-metanona,

[2-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-1-pirrolidinil][1-[(4-fluorfenil)sulfonil]-3-piperidinil]-metanona,

25 [2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-pirrolidinil][1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-3-piperidinil]-metanona,

[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-pirrolidinil][1-[(4-fluorfenil)sulfonil]-3-piperidinil]-metanona,

[2-(2,5-dimetoxifenil)-1-pirrolidinil][1-(2-tienilsulfonil)-3-piperidinil]-metanona y

[2-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-1-pirrolidinil][1-(2-tienilsulfonil)-3-piperidinil]-metanona.

30 2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que n es el número 1.

3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2, dichos compuestos son:

[1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-[2-(4-fluor-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona

35 [1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-[2-fenil-pirrolidin-1-il]-metanona

[1-(3-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-[2-fenil-pirrolidin-1-il]-metanona

[1-(2-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-[2-fenil-pirrolidin-1-il]-metanona

[1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-[2-fenil-pirrolidin-1-il]-metanona o

40 [1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-[2-(2-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-metanona.

4. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que n es el número 2.

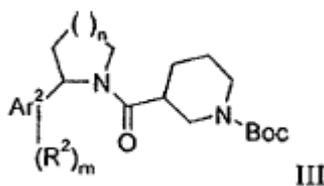
5. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 4, dichos compuestos son la 1-(2-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-[2-fenil-piperidin-1-il]-metanona o la [1-(5-cloro-2-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-3-il]-[2-fenil-piperidin-1-il]-metanona.

45

6. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I, dicho proceso consiste en:

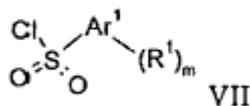
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

50

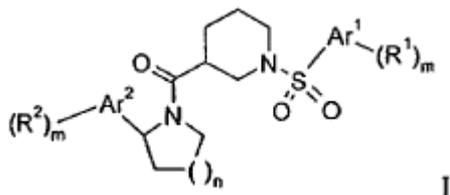


III

con el correspondiente cloruro de sulfonilo de la fórmula



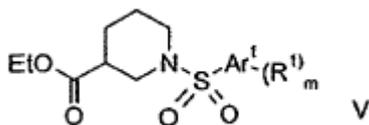
para generar un compuesto de la fórmula



en la que Ar¹, Ar², R¹, R², m y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

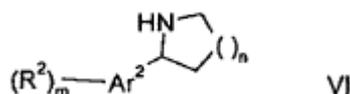
5

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

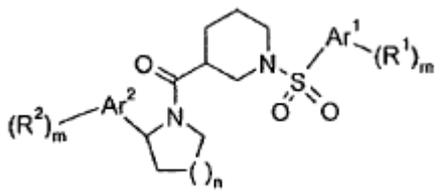


con el correspondiente compuesto de la fórmula

10



para generar un compuesto de la fórmula



15

en la que Ar¹, Ar², R¹, R², m y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables

20

7. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de la fórmula I y excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

8. Un medicamento reivindicado en la reivindicación 8 para el uso en el tratamiento de trastornos del sueño, incluida la apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag), el trastorno de los ritmos circadianos, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluida la ansiedad, la depresión, la depresión maníaca, los trastornos obsesivo-compulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la neurosis de ansiedad, los trastornos del humor, el delirio, el trastorno de ataque de pánico, los trastornos de estrés post-traumático, la disfunción sexual, la esquizofrenia, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retraso mental, la discinesias tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, las adicciones, las ansias asociadas con el abuso de drogas, los trastornos de convulsiones, la epilepsia, las enfermedades metabólicas, por ejemplo la obesidad, la diabetes, los trastornos de ingestión de comida, incluidas la anorexia y la bulimia, el asma, la migraña, el dolor de cabeza, el dolor neuropático, los trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, el dolor neuropático, la sensibilidad aumentada o exagerada al dolor, por ejemplo la hiperalgesia, la causalgia y la alodinia, el dolor agudo, el dolor por cauterización, el síndrome I y II de dolor regional complejo, el dolor artrítico, el dolor post-apoplejía, el dolor post-operativo, la neuralgia, el dolor asociado con la infección del VIH, el dolor después de la quimioterapia, el síndrome del intestino irritable o los síntomas extrapiramidales inducidos por antipsicóticos.

35

9. Un medicamento reivindicado en la reivindicación 9 para el uso en el tratamiento de trastornos del sueño, dichos trastornos del sueño son la apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag) y los trastornos de sueño asociados con enfermedades neuropsiquiátricas.

5 10. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento
 destinado al tratamiento de trastornos del sueño, incluida la apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la
 parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag), el trastorno de los ritmos circadianos, el síndrome de las
 10 piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluida la ansiedad, la depresión,
 la depresión maníaca, los trastornos obsesivo-compulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la neurosis
 de ansiedad, los trastornos del humor, el delirio, el trastorno de ataque de pánico, los trastornos de estrés post-
 traumático, la disfunción sexual, la esquizofrenia, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de
 Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retraso mental, la discinesias tales como la enfermedad de Huntington y el
 15 síndrome de Tourette, las adicciones, las ansias asociadas con el abuso de drogas, los trastornos de convulsiones,
 la epilepsia, las enfermedades metabólicas, por ejemplo la obesidad, la diabetes, los trastornos de ingestión de
 comida, incluidas la anorexia y la bulimia, el asma, la migraña, el dolor de cabeza, el dolor neuropático, los
 trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, el dolor
 neuropático, la sensibilidad aumentada o exagerada al dolor, por ejemplo la hiperalgesia, la causalgia y la alodinia,
 el dolor agudo, el dolor por cauterización, el síndrome I y II de dolor regional complejo, el dolor artrítico, el dolor post-
 20 apoplejía, el dolor post-operativo, la neuralgia, el dolor asociado con la infección del VIH, el dolor después de la
 quimioterapia, el síndrome del intestino irritable o los síntomas extrapiramidales inducidos por antipsicóticos

11. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 10, en el que los trastornos del sueño son la
 apnea nocturna, la narcolepsia, los insomnios, la parasomnia, el síndrome de la diferencia horaria (jet lag), el
 trastorno de los ritmos circadianos o los trastornos de sueño asociados con enfermedades neurológicas.

25