

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 526**

51 Int. Cl.:  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**A61K 31/423** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09780805 .9**  
96 Fecha de presentación: **20.07.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2303871**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.04.2011**

54 Título: **Pirroidin-3-ilmetilaminas, como antagonistas de orexina**

30 Prioridad:  
**29.07.2008 EP 08161316**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.08.2012**

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/Representante:  
**Isern Jara, Jorge**

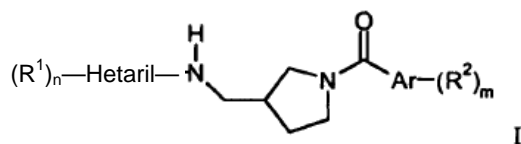
ES 2 386 526 T3

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

Pirrolidin-3-ilmetilaminas, como antagonistas de orexina

La presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula

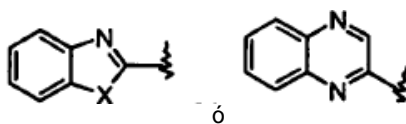


en donde,

$R^1$ , es halógeno;

$R^2$ , es halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, ó es fenilo;

Hetaril(o) es



X, es O ó S;

Ar, es arilo ó heteroarilo;

n, es 0, 1 ó 2;

m, es 0, 1 ó 2;

o a sus sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables, enantiómeros químicamente puros, racematos o mezclas de diastómeros.

Se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la fórmula I, son antagonistas del receptor de orexina, y que los compuestos relacionados, pueden ser de utilidad en el tratamiento de trastornos, en los cuales se encuentran involucradas las trayectorias de la orexina, tales como los trastornos del sueño, incluyendo a la apnea del sueño, la narcolepsia, el insomnio, la parasomnia, el síndrome "jet lag" o síndrome de la descomposición horaria, el trastorno del ritmo circadiano, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluyendo a la ansiedad, la depresión, la depresión maníaca, los trastornos obsesivo-convulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la neurosis de ansiedad, el trastorno del humor, el delirio, el trastorno de ataque de pánico, la neurosis depresiva, los trastornos del estrés post-traumático, la disfunción sexual, la esquizofrenia, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retardo mental, las disquinesias, tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, las adicciones, asociadas con el abuso de drogas, los trastornos convulsivos, la epilepsia, las enfermedades metabólicas, tales como la obesidad, la diabetes, los trastornos del comer, incluyendo a la anorexia y la bulimia, el asma, la migraña, el dolor, el dolor neuropático, los trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos, y neurodegenerativos, el dolor neuropático, la sensibilidad incrementada o exagerada al dolor, tales como la hiperalgesia, la causalgia, y la alodinia, el dolor agudo, el dolor por quemaduras, el dolor de espalda, el síndrome del dolor regional complejo I y II, el dolor artrítico, el dolor post-apoplejía, el dolor post-operación, la neuralgia, el dolor asociado la infección por HIV, el dolor post-quimioterapia, el síndrome del intestino irritable, y otras enfermedades, relacionadas con la disfunción del sistema general de la orexina.

Las orexinas (hipocretinas), una familia de neuropéptidos hipotalámicos, juega un importante rol interpretativo en la modulación de comportamiento del comer, la homeostasis de la energía, y en el ciclo de dormir-despertar (Siegel, Annu. Rev. Psychol., 55, 125-148, 2004). La orexina-A / hipocretina 1 (OX-A, 33 aminoácidos), y la orexina B / hipocresina 2 (OX-B, 28 aminoácidos), se derivan del mismo precursor, mediante procesado proteolítico de la prepro-orexina de 130 aminoácidos (de Lecea et al, Proc Natl Acad Sci U S A, 95, 322-327, 1998; Sakurai T. et al., Cell, 92, 573-585, 1998). Los niveles de orexina, muestran una variación diurna que es la más alta durante el ciclo activo. Se han identificado dos subtipos de receptores, denominados receptor de la orexina 1 ( $OX_1R$ ) y receptor de la orexina 2 ( $OX_2R$ ). La caracterización de ambos receptores, en ensayos de enlace o unión, y en ensayos funcionales, ha demostrado que, el  $OX_2R$ , es un receptor no selectivo, para ambos, la OX-A y la -B, mientras que, el  $OX_1R$ , es selectivo para la OX-A, y la inversa, la OX-A, es un neuropéptido no selectivo, y se enlaza, con unas afinidades similares, al  $OX_1R$  y al  $OX_2R$ , mientras que, la OX-B, es selectiva, y tiene la afinidad más alta, para el  $OX_2R$  (Sakurai T. et al., Cell, 92, 573-585, 1998). Ambos receptores, pertenecen a la familia de la clase A de los receptores acoplados a las proteínas G (GPCRs), los cuales se acoplan, vía  $G_q/11$ , a la activación de la fosfolipidasa C,

conduciendo a una hidrólisis de fosfoinosítidos (PI), y a la elevación de los niveles intra-celulares de  $Ca^{2+}$ . No obstante, se ha mostrado el hecho de que, el  $OX_2R$ , podía también acoplarse, vía  $G_{i/o}$ , a la trayectoria de cAMP (Sakurai, *Regulatory Peptides*, 126, 3-10, 2005). El análisis de transferencia Northern de los tejidos de ratas adultas, mostraron que, el mRNA de la prepro-orexina, se detecta exclusivamente en el cerebro (excepto en cuanto a lo referente a una pequeña cantidad en los testículos), y que, los transcritos de  $OX_1R$  y  $OX_2R$ , se detectan, también, exclusivamente, en el cerebro (Sakurai T. et al., *Cell*, 92, 573-585, 1998). Se obtuvieron unos resultados similares, utilizando una transferencia de Northern en múltiples tejidos humanos. Los estudios de distribución, en el cerebro de la rata, utilizando una hibridación in situ, e inmunohistoquímica, han mostrado el hecho de que, las neuronas de orexina, se encuentran únicamente en área hipotalámica lateral, con sus proyecciones, a CNS en su totalidad (Peyron et al., *J Neurosci*, 18, 9996-10015, 1998; Nambu et al., *Brain Res.*, 827, 243-60, 1999). Adicionalmente, además, ambos receptores, el  $OX_1$  y el  $OX_2$ , se encuentran presentes en regiones importantes del cerebro, para la regulación el ciclo sueño/vigilia.

Se sugiere el hecho de que, un sistema de orexina interrumpido, podría ser la causa de la narcolepsia, en base a las siguientes líneas de evidencia: (a) Ratones knockout en la prepro-orexina, procesaban un fenotipo con una características similares a la narcolepsia (Chemelli et al., *Cell*, 98, 437-451, 1999), (b) se encontró que, una mutación (*canarc-1*), la cual interrumpe la codificación del gen  $OX_2R$ , era la responsable para la narcolepsia canica (Lin et al., *Cell*, 98, 365-376, 1999), (c) se observó una ausencia de OX-A y OX-B, en pacientes humanos narcolépticos (Nishino et al., *Lancet*, 355, 39-40, 2000; Peyron et al., *Nature Medicine*, 6, 991-997, 2000), (d) se ha mostrado el hecho de que, el Modafinil, un fármaco anti-narcoléptico, con un mecanismo desconocido de acción, 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, incrementa la vigilia de la rata, en dependencia de la dosis administrada, y también reducir el sueño REM total en un porcentaje del 84% (Piper et al., *Eur. J. Neuroscience*, 12, 726-730, 2000). Tomadas conjuntamente, estas observaciones, son consistentes con un rol interpretativo crucial del sistema de orexina en la modulación del ciclo sueño / vigilia.

La orexina, juega un importante rol interpretativo en el estrés y la ansiedad, vía su interacción con el factor de liberación de orticotrofina (CFR) en el hipotálamo (Sakamoto et al., *Regul Pept.*, 118, 183-91, 2004). La inyección icv de OX-A, induce respuesta al estrés ("grooming"), la cual se bloquea, en parte, mediante un antagonista de CRF (Ida et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 270, 318-323, 2000). El  $OX_2R$ , se expresa altamente en la médula adrenal, mientras que, el  $OX_1R$ , es alto, en el córtex adrenal. Ambas, la OX-A y la OX-B, estimulan la liberación de cortisona, en el plasma, e inducen c-Fos, en el núcleo paraventricular (PVN), en el hipotálamo (Kuru et al., *Neuroreport*, 11, 1977-1980, 2000). Adicionalmente, además, las neuronas de orexina que se proyectan a las neuronas del CRF, expresan principalmente el  $OX_2R$  (Winsky-Sommerer et al., *J. Neuroscience*, 24, 11439-11448, 2004). Así, por lo tanto, la estimulación de  $OX_2R$ , activa el eje hipotálamo pituitario adrenal (HPA). De una forma interesante, en este contexto, se ha reportado que, los incrementos de la orexina A-inducida, en el plasma de la ACTH, se atenúan mediante un antagonista selectivo a la  $OX_2R$  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 Diciembre del 2006). Un reporte pre-clínico reciente (Suzuki et al., *Brain Research*, 1044, 116-121, 2005), ha sugerido el hecho de un efecto ansiogénico de la OX-A. La inyección icv de la OX-A, provocaba un comportamiento semejante a la ansiedad, en los ratones. Los efectos, eran semejantes a aquéllos del factor de liberación de la orticotrofina (CRF) los cuales se habían sometido a tests de ensayo, al mismo tiempo, a efectos de comparación. Un estudio reciente, ha demostrado también el hecho de que, la presencia de receptores funcionales de las  $OX_1$  y  $OX_2$ , en el tejido de adiposa, humano, y sus roles interpretativos, en el metabolismo y la adipogénesis del tejido de la adiposa (Digby et al., *J. Endocrinol.*, 191, 129-36, 2006).

En resumen, considerando las muy diversas funciones del sistema de orexina, en la regulación de la excitación, del ciclo sueño /vigilia, y del apetito, y sus roles interpretativos en la respuesta a la ansiedad y el estrés, se espera que, los fármacos (o compuestos) que tienen como diana al sistema de orexina, tengan unos efectos terapéuticos beneficiosos, para los tratamientos de las enfermedades tales como, los trastornos del sueño, incluyendo a la apnea del sueño, la narcolepsia, el insomnio, la parasomnia, el síndrome "jet lag" o síndrome de la descomposición horaria, el trastorno del ritmo circadiano, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluyendo a la ansiedad, la depresión, la depresión maniaca, los trastornos obsesivo-convulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la neurosis de ansiedad, el trastorno del humor, el delirio, el trastorno de ataque de pánico, los trastornos del estrés post-traumático, la disfunción sexual, la esquizofrenia, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retardo mental, las disquinesias, tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, las adicciones, asociadas con el abuso de drogas o fármacos, los trastornos convulsivos, la epilepsia, las enfermedades metabólicas, tales como la obesidad, la diabetes, los trastornos del comer, incluyendo a la anorexia y a la bulimia, el asma, la migraña, el dolor, el dolor neuropático, los trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos, y neurodegenerativos, el dolor neuropático, la sensibilidad incrementada o exagerada al dolor, tales como la hiperalgesia, la causalgia, y la alodinia, el dolor agudo, el dolor por quemaduras, el dolor de espalda, el síndrome del dolor regional complejo I y II, el dolor artrítico, el dolor post-apoplejía, el dolor post-operación, la neuralgia, el dolor asociado la infección por HIV, el dolor post-quimioterapia, el síndrome del intestino irritable, y otras enfermedades, relacionadas con la disfunción del sistema general de la orexina.

Numerosos documentos, describen los conocimientos actuales sobre la trayectoria de la orexina, como, por ejemplo, los siguientes documentos:

- 5 - 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

10 Los objetos de la presente invención, son nuevos compuestos de la fórmula I, su fabricación, medicamentos basados en un compuesto en concordancia con la invención, y su producción, así como el uso de compuestos de la fórmula I, en control o la prevención de enfermedades tales como los trastornos del sueño, incluyendo a la apnea del sueño, la narcolepsia, el insomnio, la parasomnia, el síndrome "jet lag" o síndrome de la descomposición horaria, el trastorno del ritmo circadiano, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluyendo a la ansiedad, la depresión, la depresión maníaca, los trastornos obsesivo-convulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la neurosis de ansiedad, el trastorno del humor, el delirio, el trastorno de ataque de pánico, los trastornos del estrés post-traumático, la disfunción sexual, la esquizofrenia, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retardo mental, las disquinesias, tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, las adicciones, asociadas con el abuso de drogas o fármacos, los trastornos convulsivos, la epilepsia, las enfermedades metabólicas, tales como la obesidad, la diabetes, los trastornos del comer, incluyendo a la anorexia y a la bulimia, el asma, la migraña, el dolor, el dolor neuropático, los trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos, y neurodegenerativos, el dolor neuropático, la sensibilidad incrementada o exagerada al dolor, tales como la hiperalgesia, la causalgia, y la alodinia, el dolor agudo, el dolor por quemaduras, el dolor de espalda, el síndrome del dolor regional complejo I y II, el dolor artrítico, el dolor post-apoplejía, el dolor post-operación, la neuralgia, el dolor asociado la infección por HIV, el dolor post-quimioterapia, el síndrome del intestino irritable.

15 La definiciones que se facilitan a continuación, de los términos utilizados en la presente descripción, se aplican, de una forma indiferente, en cuanto al hecho de si los términos en cuestión, aparecen solos o si éstos aparecen en combinación.

20 Tal y como se utiliza aquí, en este documento, el término "alquilo inferior", significa un grupo alquilo, de cadena lineal o ramificada, el cual contiene 1 – 7 átomos de carbono, como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, tert.-butilo, y por el estilo. Los grupos alquilo inferior preferidos, son grupos con 1 – 4 átomos de carbono.

25 El término "alquilo inferior sustituido por halógeno", significa un grupo alquilo, de la forma que éste se ha definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos un átomo de hidrógeno, se encuentra reemplazado por halógeno, como por ejemplo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y semejantes. Los grupos alquilo inferior sustituidos por hidrógeno, preferidos, son grupos que tienen 1 – 4 átomos de carbono.

30 El término "alcoxi inferior", significa un grupo, en donde, el residuo alquilo, es tal y como se ha definido anteriormente, arriba, y el cual se encuentra unido, vía un átomo de oxígeno, como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, i-butoxi, 2-butoxi, tert.-butoxi, y por el estilo. Los grupos alcoxi preferidos, son grupos que tienen 1 – 4 átomos de carbono.

35 El término "alcoxi inferior sustituido por halógeno", significa un grupo, en donde, el residuo alquilo, es tal y como éste se ha definido anteriormente, arriba, para "alquilo inferior sustituido por halógeno", y el cual se encuentra unido, vía un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi inferior sustituido por halógeno preferidos, son grupos que tienen 1 – 4 átomos de carbono.

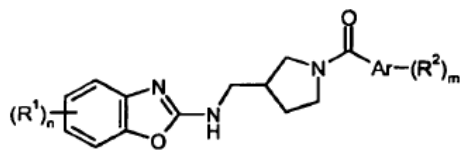
40 El término "halógeno", significa cloro, yodo, flúor y bromo.

45 El término "arilo", significa un sistema de anillo de carbono, monocíclico o bicíclico, aromático, como, por ejemplo, fenilo ó naftilo, de una forma preferible, fenilo.

50 El término "heteroarilo", significa un sistema de anillo aromático, de siete o de seis miembros, el cual contiene uno o dos heteroátomos, seleccionados de entre O, S ó N, como por ejemplo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridinilo y por el estilo, de una forma preferible, isoxazolilo.

55 El término "sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables", abarca a sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido maléico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, y por el estilo.

60 Los ejemplos preferidos de los compuestos de la fórmula I, son aquéllos, en donde, Hetarilo, es benzosazol-2-ilo,



como por ejemplo, los siguientes ejemplos:

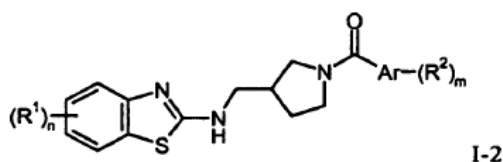
- 5  
 10  
 15  
 20
- {3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2,6-dimetoxi-fenil)-metanona
  - {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2,6-dimetoxifenil)-metanona
  - {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2-trifluorometilfenil)-metanona
  - {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2-trifluorometoxifenil)-metanona
  - {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-[2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona
  - {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-2-trifluorometil-fenil)-metanona
  - {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanona
  - {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(5-fenil-isoxazol-4-il)-metanona
  - {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2-cloro-5-metilfenil)-metanona
  - {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2-metoxi-5-metil-fenil)-metanona
  - {(S)-3-[(7-fluoro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2-trifluorometoxifenil)-metanona
  - {(S)-3-[(7-fluoro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-[2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona
  - {(S)-3-[(7-fluoro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-2-trifluorometil-fenil)-metanona
  - {(S)-3-[(7-fluoro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanona
  - {(S)-3-[(7-fluoro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(5-fenil-isoxazol-4-il)-metanona
  - (2-cloro-5-metil-fenil)-{(S)-3-[(7-fluoro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-metanona ó
  - {(S)-3-[(7-fluoro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2-metoxi-5-metil-fenil)-metanona.

Los compuestos preferidos de la fórmula I-1 de la forma que se define anteriormente, arriba, son

- 25
- {3-[(6-Cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2,6-dimetoxi-fenil)-metanona
  - {(S)-3-[(6-Cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2,6-dimetoxifenil)-metanona
  - {(S)-3-[(6-Cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanona ó
  - {(S)-3-[(7-Fluoro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanona.

Los compuestos preferidos de la fórmula I, los cuales se prefieren, son adicionalmente, además, aquéllos en donde, Hetarilo, es benzotiazol-2-ilo,

30



35

como, por ejemplo, los siguientes ejemplos:

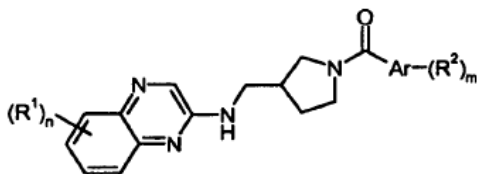
- 40  
 45
- {(S)-3-[(6-fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2-trifluorometilfenil)-metanona
  - {(S)-3-[(6-fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2-trifluorometoxifenil)-metanona
  - {(S)-3-[(6-fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-[2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona
  - {(S)-3-[(6-fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-2-trifluorometil-fenil)-metanona
  - {(S)-3-[(6-fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanona
  - {(S)-3-[(6-fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(5-fenil-isoxazol-4-il)-metanona
  - (2-cloro-5-metil-fenil)-{(S)-3-[(6-fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-metanona ó
  - {(S)-3-[(6-fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2-metoxi-5-metil-fenil)-metanona.

Los compuestos preferidos de la fórmula I-2, de la forma que se define anteriormente, arriba, son

- 50
- {(S)-3-[(6-Fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-[2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona
  - {(S)-3-[(6-Fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanona ó
  - {(S)-3-[(6-Fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(5-fenil-isoxazol-4-il)-metanona.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son, adicionalmente, además, aquéllos en donde, Hetaril, es quinoxalin-2-ilo,

55



I-3

como, por ejemplo los siguientes ejemplos:

{(S)-3-[(6-cloro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2-trifluorometoxifenil)-metanona  
 {(S)-3-[(6-cloro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-[2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona  
 {(S)-3-[(6-cloro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-2-trifluorometil-fenil)-metanona  
 {(S)-3-[(6-cloro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanona  
 {(S)-3-[(6-cloro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-fenil-isoxazol-4-il)-metanona  
 (2-cloro-5-metil-fenil)-{(S)-3-[(6-cloro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-metanona ó  
 {(S)-3-[(6-cloro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2-metoxi-5-metil-fenil)-metanona.

Un compuesto preferido de la fórmula I-3, de la forma que se define anteriormente, arriba, es

{(S)-3-[(6-Cloro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-[2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona.

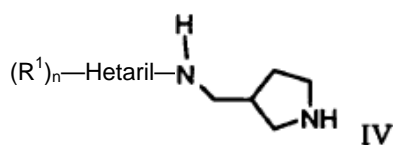
Los compuestos preferidos de la forma que se define anteriormente, arriba, son aquéllos, en donde, R<sup>1</sup>, es Cl ó F. Otros compuestos preferidos, de la forma que se define anteriormente, arriba, son aquéllos, en donde, n, es 1.

Otros compuestos preferidos de la forma que se define anteriormente, arriba, son aquéllos, en donde, R<sub>2</sub>, es alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno ó fenilo, de una forma particular, allí en donde, R<sup>2</sup>, es metilo, metoxi, 1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi ó fenilo.

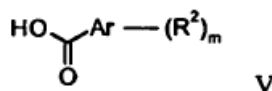
De una forma preferible, m, es 1 ó 2. Otros compuestos preferidos de la forma que se define anteriormente, arriba, son aquéllos, en donde, Ar, es fenilo ó isoxazolilo.

Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse mediante procedimientos que son conocidos, en el arte especializado de la técnica, como por ejemplo, mediante los procedimientos que se describen abajo, a continuación, procedimiento éste, el cual comprende,

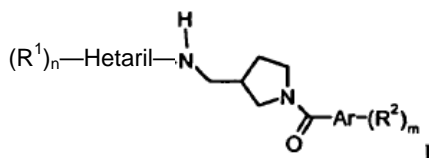
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



ó con el correspondiente cloruro de ácido, de éste, para proporcionar un compuesto de la fórmula



en donde,  $R^1R^2$ , Ar, Heterilo, m, y n, son de la forma que se define anteriormente, arriba, y, en caso deseado, convertir los compuestos obtenidos, en sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables.

5

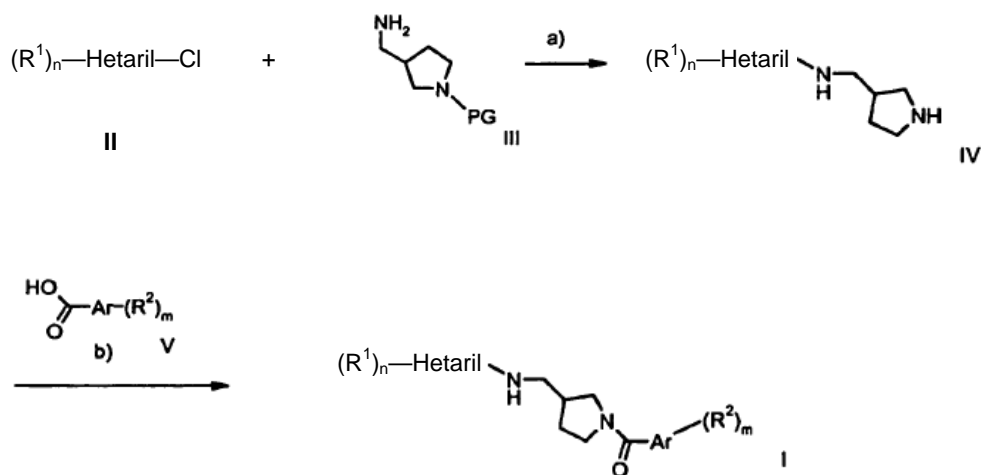
#### Parte experimental general

La preparación de los compuestos de la fórmula I de la presente invención, puede llevarse a cabo en rutas o vías sintéticas, secuenciales o convergentes. La síntesis de los compuestos de la presente invención, se muestran en el esquema que se facilita abajo, a continuación. Los conocimientos requeridos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultante, son conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los sustituyentes e índices utilizados en la descripción que se facilita a continuación, de los procedimientos, tienen el significado proporcionado aquí, anteriormente, arriba, a menos de que se indique lo contrario.

En mayor detalle, los compuestos de la fórmula I, pueden fabricarse mediante los procedimientos que se facilitan abajo, a continuación, mediante los procedimientos que se proporcionan en los ejemplos, o mediante procedimientos análogos. Las condiciones apropiadas de reacción, para las etapas individuales de reacción, son conocidas, por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. La secuencia de reacción, no se encuentra limitada a aquélla que se exhibe en el esquema 1, si bien, no obstante, en dependencia de los materiales de partida, y de su respectiva reactividad, puede modificarse, de una forma libre, la secuencia de las etapas de reacción. Los materiales de partida, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien éstos pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los de los procedimientos proporcionados abajo, a continuación, mediante los procedimientos que se describen en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica.

25

#### Esquema 1



#### Etapas a)

Los compuestos heterocíclicos aromáticos II, ó bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o éstos pueden procesarse mediante procedimientos que se encuentran descritos en la literatura especializada (para las condiciones de reacción, descritas en la literatura especializada que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, - Transformaciones orgánicas comprensivas -, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999), por ejemplo, a partir de sus respectivos derivados HET-OH. Las amino-metilpirrolidinas protegidas, III, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien éstas son sintéticamente accesibles mediante procedimientos que se conocen bien, en el arte especializado de la técnica. Las amino-metilpirrolidonas protegidas III, pueden hacerse reaccionar con II, en presencia o en ausencia de un disolvente, y en presencia o ausencia de una base. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen al diclorometano (DCM) a la dimetilformamida (DMF), al tetrahidrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza de la base a ser utilizada en esta etapa, y puede también utilizarse, aquí, cualquier base usualmente utilizada en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen a los  $\text{Net}_3$ , DIPEA, y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la

40

temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, es también ampliamente variable, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir el intermediario protegido (PG conveniente = Boc), el cual puede someterse a una escisión ácida del grupo protector, en presencia de un disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen al diclorometano (DCM) al dioxano, al tetrahidrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza del ácido a ser utilizado en esta etapa, y puede también utilizarse, aquí, igualmente, cualquier ácido usualmente utilizado en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de ácidos, incluyen al HCl por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para producir los derivados de aldehído III.

#### 20 Etapa b)

La transformación de intermediarios derivados de la aminometil-pirrolidina IV, con ácidos (bajo condiciones de acoplamiento, con un agente de acoplamiento), o cloruros de ácidos V, se encuentran ampliamente descrita en la literatura especializada. Para ejemplos análogos, en la literatura especializada, se hace referencia a Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, - Transformaciones orgánicas comprensivas -, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). No obstante, creemos que es conveniente el proceder a hacer reaccionar los intermediarios derivados de la aminometil-pirrolidina IV, con cloruros de ácidos, en presencia o en ausencia de un disolvente. No existe ninguna restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a ser empleado, siempre y cuando no exista ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados, y que éste pueda disolver a los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Los ejemplos para disolventes apropiados, incluyen al diclorometano, a la dimetilformamida (DMF), al tetrahidrofurano (THF), y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, sobre la naturaleza de la base a ser utilizada en esta etapa, y puede también utilizarse, aquí, cualquier base usualmente utilizada en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen a los  $\text{Net}_3$ , DIPEA, y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica para la presente invención. Es conveniente el llevar a cabo la reacción, mediante calentamiento, desde la temperatura ambiente, hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, es también ampliamente variable, dependiendo de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un transcurso de tiempo que va desde las 0,5 horas hasta varios días, será usualmente suficiente, para proporcionar los derivados de aminometil-pirrolidina I.

Los compuestos, se investigaron, en concordancia con el test de ensayo proporcionado abajo, a continuación.

#### 45 Ensayo de movilización de $\text{Ca}^{2+}$ intracelular

La línea celular (dHFr-)mutante del ovario del Hamster Chino, que expresaba de una forma estable los receptores de la orexina -1 humana ( $\text{hOX}_1$ ) ó la orexina-2 humana ( $\text{hOX}_2$ ), se mantuvo en Medio Eagle Modificado( IX) con GlutaMax™1, 4500 mg/l, D-Glucosa y Piruvato Sódico (Nº de catálogo 31966-021, Invitrogen, Carlsbad, CA), 5% de suero bovino fetal dializado (Nº de catálogo 26400-044), 100 mg/ml de penicilina y 100 mg/ml estreptomycin. Las células, se sembraron a razón de  $5 \times 10^4$  células / pozo, en las placas de suelo negro / claro, de 96 pozos, tratadas con poli-D-lisina (Nº de catálogo BD356640, BD Biosciences, Palo Alto, CA). Después de un transcurso de tiempo de 24 horas, las células, se cargaron, durante un período de tiempo de 1 hora, y a una temperatura de  $37^\circ\text{C}$ , con  $4 \mu\text{M}$  de éster acetoximetílico flou-4 (Nº de catálogo F-14202, Molecular Probes, Eugene, OR) en tampón de FLIPR (1xHBSS, 20 mM HEPES, 2,5 mM Probenecid). La solución salina equilibrada (HBSS) (10X) (Nº de catálogo 14065-049) y HEPES (1M) (Nº de catálogo 15630-056), se compraron de procedencia de la firma Invitrogen, Carlsbad, CA. El Probenecid (250 mM) (Nº de catálogo P8761), se compró de procedencia de la firma Sigma, Buchs, Suiza. Las células, se lavaron cinco veces, con tampón de FLIPR, con objeto de eliminar el exceso de colorante, y se procedió a medir la movilización de calcio intracelular,  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , mediante la utilización de lector fluorométrico de placa, de obtención de imágenes (FLIPR-96, Molecular Devices, Menlo Park, CA), según se ha descrito previamente (Malherbe et al., Mol. Pharmacol., 64, 823-832, 2003). Como antagonista, se utilizó orexina A (Nº de catálogo 1455, Toris Cookson Ltd, Bristol, UK). La orexina A (50 mM solución stock en DMSO), se diluyó en tampón de FLIPR + 0,1% BSA. Los valores de  $\text{EC}_{50}$  y  $\text{EC}_{80}$  de orexina-A, se midieron diariamente, a partir de las curvas estándar de concentración de agonista – respuesta, en líneas celulares CHO(dHFr)- $\text{OX}_1\text{R}$  y  $\text{OX}_2\text{R}$ . Todos los compuestos, se disolvieron en 100 % DMSO. Las curvas de inhibición, se determinaron mediante la adición de 11 concentraciones (0,0001 - 10 mM) de compuestos inhibitorios, utilizando el valor de  $\text{EC}_{80}$  de orexina A, como antagonista (una



concentración la cual proporcionaba un 80% de la respuesta agonista máxima, determinada diariamente). Los antagonistas, se aplicaron 25 minutos (incubación a una temperatura de 37°C), antes de la aplicación del agonista. Las respuestas, se midieron como un incremento en el pico, en la fluorescencia basal menos (negativa), normalizada al efecto máximo de estimulación, inducida mediante el valor de EC<sub>50</sub>, de la orexina – A ó la orexina – B. Las curvas de inhibición, se ajustaron, según la ecuación de Hill:  $y = 100/(1+(x/IC_{50})^{n_H})$ , en donde, n<sub>H</sub> = factor de inclinación, utilizando un sistema de software informático correspondiente al tipo “Excel-fit 4 software” (Microsoft). Los valores de K<sub>b</sub>, se calcularon en concordancia con la siguiente ecuación,  $K_b = IC_{50}/(1+[A]/EC_{50})$ , en donde, A, es la concentración de agonista añadida, la cual es muy cercana al valor EC<sub>50</sub> del agonista, y los valores de IC<sub>50</sub> y EC<sub>50</sub>, se derivaron a partir de las curvas de inhibición de antagonista, y del agonista orexina A u orexina B, respectivamente.

Los compuestos, mostraron un valor de K<sub>b</sub>, en el receptor de orexina humano, correspondientes a los valores que se proporcionan en la tabla que se facilita abajo, a continuación.

Ejemplo	K <sub>b</sub> (μM) OX <sub>2</sub> R (humana)	Ejemplo	K <sub>b</sub> (μM) OX <sub>2</sub> R (humana)	Ejemplo	K <sub>b</sub> (μM) OX <sub>2</sub> R (humana)
1	0,0292	12	0,214	23	0,1225
2	0,0573	13	0,1491	24	0,7543
3	0,2068	14	0,3038	25	0,6749
4	0,1292	15	0,0819	26	0,1777
5	0,0318	16	0,1473	27	0,0839
6	0,115	17	0,565	28	0,3306
7	0,0623	18	0,3552	29	0,4067
8	0,0829	19	0,06896	30	0,3398
9	0,3367	20	0,0772	31	0,539
10	0,1653	21	0,3962	32	0,1846
11	0,7255	22	0,0566		

Los compuestos de la fórmula I, así como también sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse oralmente, por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, o suspensiones. La administración, no obstante, puede también administrarse rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.

Los compuestos de la fórmula I, pueden procesarse con portadores o soportes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de preparaciones farmacéuticas. La lactosa, el almidón de maíz o derivados de éste, el talco, el ácido esteárico os sus sales, y por el estilo, pueden utilizarse, por ejemplo, como tales tipos de portadores o soportes, para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los portadores o soportes apropiados, para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y por el estilo. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, no obstante, no se requieren portadores o soportes, usualmente, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los portadores o soportes, para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales, y semejantes. Los portadores o soportes apropiados, para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, y semejantes.

Adicionalmente, además, las preparaciones farmacéuticas, pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes (condimentos), sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Éstas pueden también contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I, ó una sal farmacéuticamente aceptable de éste, y un soporte o portador terapéuticamente inerte, son también un objeto de la presente invención, tal y como lo es, también, un procedimiento para su producción, el cual comprende el proceder a poner en contacto, uno o más compuestos de la fórmula I y / o sales de adición de ácidos y, en caso deseado, una o más sustancias terapéuticas, con uno o más portadores o soportes terapéuticamente inertes.

Otro objeto de la presente invención, es un compuesto de la fórmula I, para su uso en el tratamiento terapéutico y / o profiláctico de los trastornos del sueño, incluyendo a la apnea del sueño, la narcolepsia, el insomnio, la parasomnia, el síndrome “jet lag” o síndrome de la descomposición horaria, el trastorno del ritmo circadiano, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluyendo a la ansiedad, la depresión, la depresión maníaca, los trastornos obsesivo-convulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la

neurosis de ansiedad, el trastorno del humor, el delirio, el trastorno de ataque de pánico, la neurosis depresiva, los trastornos del estrés post-traumático, la disfunción sexual, la esquizofrenia, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retardo mental, las disquinesias, tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, las adicciones, asociadas con el abuso de drogas, los trastornos convulsivos, la epilepsia, las enfermedades metabólicas, tales como la obesidad, la diabetes, los trastornos del comer, incluyendo a la anorexia y la bulimia, el asma, la migraña, el dolor, el dolor neuropático, los trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos, y neurodegenerativos, el dolor neuropático, la sensibilidad incrementada o exagerada al dolor, tales como la hiperalgesia, la causalgia, y la alodinia, el dolor agudo, el dolor por quemaduras, el dolor de espalda, el síndrome del dolor regional complejo I y II, el dolor artrítico, el dolor post-apoplejía, el dolor post-operación, la neuralgia, el dolor asociado la infección por HIV, el dolor post-quimioterapia, el síndrome del intestino irritable, procedimiento éste, el cual incomprende la administración de un compuesto según se ha definido anteriormente, arriba, a un ser humano o a un animal.

Las indicaciones mayormente preferidas, en concordancia con la presente invención, son aquéllas, las cuales incluyen a los trastornos del sueño, incluyendo a la apnea del sueño, la narcolepsia, el insomnio, la parasomnia, el síndrome "jet lag" o síndrome de la descomposición horaria, el trastorno del ritmo circadiano, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluyendo a la ansiedad, la depresión, la depresión maníaca, los trastornos obsesivo-convulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la neurosis de ansiedad, el trastorno del humor, el delirio, el trastorno de ataque de pánico, la neurosis depresiva, los trastornos del estrés post-traumático, la disfunción sexual, la esquizofrenia, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retardo mental, las disquinesias, tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, las adicciones, asociadas con el abuso de drogas, los trastornos convulsivos, la epilepsia, las enfermedades metabólicas, tales como la obesidad, la diabetes, los trastornos del comer, incluyendo a la anorexia y la bulimia, el asma, la migraña, el dolor, el dolor neuropático, los trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos, y neurodegenerativos, el dolor neuropático, la sensibilidad incrementada o exagerada al dolor, tales como la hiperalgesia, la causalgia, y la alodinia, el dolor agudo, el dolor por quemaduras, el dolor de espalda, el síndrome del dolor regional complejo I y II, el dolor artrítico, el dolor post-apoplejía, el dolor post-operación, la neuralgia, el dolor asociado la infección por HIV, el dolor post-quimioterapia, el síndrome del intestino irritable, y otras enfermedades, relacionadas con la disfunción del sistema general de la orexina. Las indicaciones mayormente preferidas, son los trastornos del sueño, de una forma particular, la apnea del sueño, el insomnio, la parasomnia, el síndrome de jet lag, y los trastornos del sueño asociados con las enfermedades neurológicas.

La dosificación, puede variar, dentro de unos amplios límites y, por supuesto, ésta deberá ajustarse a los requerimientos individuales en cada caso particular. De una forma general, en el caso de la administración oral, la dosificación, para los adultos, puede variar dentro de unos márgenes que van desde los 0,01 mg por día, hasta los aproximadamente 1000 mg por día, de un compuesto de la fórmula general I, o de la correspondiente cantidad de una sal farmacéuticamente aceptable de éste. La dosificación diaria, puede administrarse como una dosis individual, o dividirse en dosis y, adicionalmente, además, el límite superior puede también excederse, cuando se encuentra que ello es indicado.

Formulación de tabletas (Granulación húmeda)

Nº de

<u>componente</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>mg / tableta</u>			
		<u>5 mg</u>	<u>25 mg</u>	<u>100 mg</u>	<u>500 mg</u>
1.	Compuesto de I 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	167

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los ingredientes correspondientes a los números de componente 1, 2, 3 y 4, y proceder a su granulación, con agua purificada.
2. Secar los gránulos, a una temperatura de 50°C.
3. Hacer pasar los gránulos, a través de un equipo de molido apropiado
4. Añadir el ingrediente correspondiente al número de componente 5, y mezclar, durante un transcurso de tiempo de tres minutos; comprimir en una prensa apropiada.

Formulación de cápsulas

Nº de componente	Ingrediente	mg / tableta			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
5	1. Compuesto de la 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
10	5. Estearato magnésico	1	2	2	5
	Total	200	200	200	200

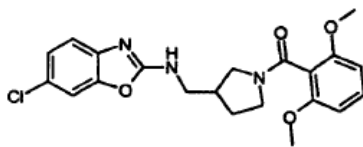
Procedimiento de fabricación

- 15 1. Mezclar los ingredientes correspondientes a los números de componente 1, 2 y 3, en un mezclador apropiado, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos.  
 2. Añadir los ingredientes correspondientes a los números de componente 4 y 5, y mezclar durante un transcurso de tiempo de 30 minutos.  
 3. Proceder al llenado de la mezcla, en una cápsula apropiada.

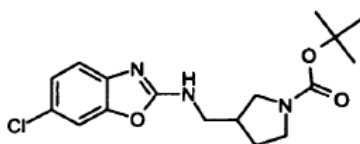
20

Parte experimental:**Ejemplo 1**25 {3-[(6-Cloro-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2,6-dimetoxifenil)-metanona

30

a) etapa 1:35 Éster tert.-butílico del ácido 3-[(6-cloro-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico

40

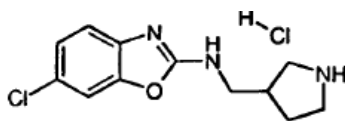


45 Se procedió a agitar una mezcla de 220 mg (1, mmol) de éster tert.-butílico del ácido 3-aminometil-pirrolidin-1-carboxílico (comercialmente disponible en el mercado), 188 mg (1 mmol) de 2,6-dicloro-benzooxazol (comercialmente disponible en el mercado) y 303 mg (3 mmol) de NEt<sub>3</sub> en 4 ml de DCM, a d a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. Después de la evaporación hasta secado, el residuo, se purificó, mediante cromatografía flash (de evaporación instantánea) de columna, sobre sílice, procediendo a eluir con un gradiente formado a partir de acetato de etilo y heptano. Las fracciones contenidas en el producto, se evaporaron, para proporcionar 351 mg (99 %) del compuesto del epígrafe. MS(m/e): 352,4 (MH<sup>+</sup>).

50

b) etapa 2:55 (6-Cloro-benzooxazol-2-il)-pirrolidin-3-ilmetil-amina: clorhidrato

60



60 Se procedió a agitar una mezcla de 350,2 mg (0,99 mmol) de éster tert.-butílico del ácido 3-[(6-cloro-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-carboxílico y 3 ml HCL 4N en dioxano, a la temperatura ambiente durante el transcurso de toda la noche. La mezcla, se decantó, y el residuo, se evaporó hasta secado, para proporcionar el compuesto del epígrafe, el cual se utilizó en la etapa siguiente, sin ninguna purificación adicional. MS(m/e): 252,2 (MH<sup>+</sup>).

65

c) etapa 3:

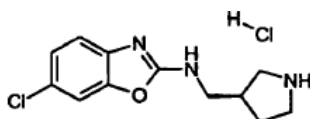
{3-[(6-Cloro-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2,6-dimetoxi-fenil)-metanona

5 Se procedió a agitar una mezcla de 20 mg (0,07 mmol) de (6-cloro-benzooxazol-2-il)-pirrolidin-3-ilmetil-amina; clorhidrato, 15 mg (0,77 mmol) de cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo y 10 mg (0,1 mmol)  $\text{Net}_3$  en 2 ml de DCM, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. Después de la evaporación, el residuo, se sometió a purificación, mediante HPLC preparativa, en fase inversa, procediendo a eluir con un gradiente formado a partir de acetoneitrilo, agua y ácido fórmico. Las fracciones contenidas en el producto, se evaporaron, para proporcionar 6,5 mg (22 %) del compuesto del epígrafe. MS(m/e): 416,2 ( $\text{MH}^+$ ).

Intermediario 1

(6-Cloro-benzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina, clorhidrato

15



20

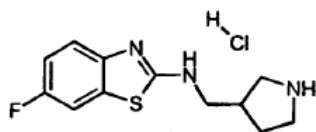
De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis de la (6-cloro-benzooxazol-2-il)-pirrolidin-3-ilmetilamina; clorhidrato (ejemplo 1, etapa 2) se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir del éster tert.-butílico del ácido (S)-3-aminometil-pirrolidin-1-carboxílico y 2,6-dicloro-benzooxazol (comercialmente disponible en el mercado) y subsiguiente escisión del grupo protector tert.-butiloxi-carbonilo, mediante tratamiento con HCl en dioxano. MS(m/e): 252,2 ( $\text{MH}^+$ ).

25

Intermediario 2

(6-Fluoro-benzotiazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina,

30



35

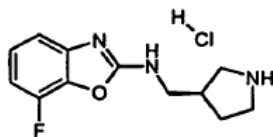
De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis de la (6-Cloro-benzooxazol-2-il)-pirrolidin-3-ilmetilamina; clorhidrato (ejemplo 1, etapa 2), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, éster tert.-butílico del ácido (S)-3-aminometil-pirrolidin-1-carboxílico y 2-cloro-6-fluoro-benzotiazol (comercialmente disponible en el mercado) y subsiguiente escisión del grupo protector tert.-butiloxi-carbonilo, mediante tratamiento con HCl en dioxano. MS(m/e): 252,1 ( $\text{MH}^+$ ).

40

Intermediario 3

(7-Fluoro-benzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina, clorhidrato

45



50

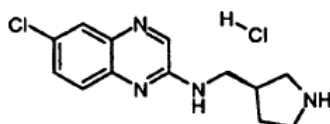
De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis de la (6-Cloro-benzooxazol-2-il)-pirrolidin-3-ilmetilamina; clorhidrato (ejemplo 1, etapa 2) se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, éster tert.-butílico del ácido (S)-3-aminometil-pirrolidin-1-carboxílico y 2-cloro-7-fluoro-benzooxazol (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17,4689) y subsiguiente escisión del grupo protector tert.-butiloxi-carbonilo, mediante tratamiento con HCl en dioxano. MS(m/e): 236,1 ( $\text{MH}^+$ ).

55

Intermediario 4

(6-Cloro-quinoxalin-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina

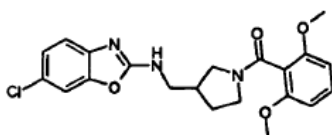
60



De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis de la (6-Cloro-benzooxazol-2-il)-pirrolidin-3-ilmetilamina; clorhidrato (ejemplo 1, etapa 2), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, éster tert.-butílico del ácido (S)-3-aminometil-pirrolidin-1-carboxílico y 2,6-dicloro-quinoxalina (comercialmente disponible en el mercado) y subsiguiente escisión del grupo protector tert.-butiloxi-carbonilo, mediante tratamiento con HCl en dioxano.. MS(m/e): 263,1 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 2

{{(S)-3-[(6-Cloro-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2,6-dimetoxifenil)-metanona



Se procedió agitar una mezcla de 146,3 mg (0,45 mmol) (6-cloro-benzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina, clorhidrato

(intermediario 1), 106,7 mg (0,586 mmol) ácido 2,6-dimetoxibenzóico (comercialmente disponible en el mercado) y 206,9 mg (0,64 mmol) de TBTU en 4 ml de DMF y 0,3 ml de DIPEA, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. La mezcla se acidificó con ácido fórmico, y se sometió a purificación, mediante HPLC preparativa, en fase inversa, procediendo a eluir con un gradiente formado a partir de acetonitrilo, agua y ácido fórmico. Las fracciones contenidas en el producto, se evaporaron, para proporcionar 72 mg (38%) del compuesto del epígrafe. MS(m/e): 416,2 (MH<sup>+</sup>).

[0058] De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis de la {{(S)-3-[(6-cloro-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2,6-dimetoxi-fenil)-metanona (ejemplo 2), se procedió a sintetizar derivados de la pirrolidin-3-ilmetil-amina, adicionales, a partir de sus respectivos materiales de partida, tal y como se menciona en la tabla 1. La Tabla 1, comprende los ejemplos que van desde el ejemplo 3 hasta el ejemplo 32.

Tabla 1:

	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
1		{3-[(6-Cloro-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2,6-dimetoxifenil)-metanona	6-clorobenzooxazol-2-il)-pirrolidin-3-ilmetil-amina; clorhidrato y cloruro de 2,6-dimetoxibenzoílo	416,2
2		{{(S)-3-[(6-Clorobenzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2,6-dimetoxifenil)-metanona	(6-clorobenzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina, clorhidrato (intermediario 1), y ácido 2,6-dimetoxibenzóico	416,2
3		{{(S)-3-[(6-Fluorobenzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2-trifluorometilfenil)-metanona	(6-Fluorobenzotiazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina, clorhidrato (intermediario 2) y ácido 2-trifluorometilbenzóico (comercialmente disponible)	424,2
4		{{(S)-3-[(6-Fluorobenzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2-trifluorometoxifenil)-metanona	6-Fluorobenzotiazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina, clorhidrato (intermediario 2) y ácido 2-trifluorometoxibenzóico (comercialmente disponible)	440,2
5		{{(S)-3-[(6-Fluorobenzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil)-metanona	6-Fluorobenzotiazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina, clorhidrato (intermediario 2) y ácido 1,1,2,2-tetrafluorometoxibenzóico (comercialmente disponible)	472,2

Tabla 1 (continuación 1)

	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
6		{{(S)-3-[(6-Fluorobenzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-2-trifluoroetilfenil)-metanona	6-Fluorobenzotiazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina, clorhidrato (intermediario 2) y ácido 5-metil-2-trifluorometil-benzóico (comercialmente disponible)	438,2
7		{{(S)-3-[(6-Fluorobenzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)-metanona	6-Fluorobenzotiazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina, clorhidrato (intermediario 2) y ácido 5-metil-4-fenil-isoxazol-3-carboxílico (comercialmente disponible)	437,2
8		{{(S)-3-[(6-Fluorobenzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-fenil-isoxazol-4-il)-metanona	(6-Fluorobenzotiazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina, clorhidrato (intermediario 2) y ácido 4-fenil-isoxazol-5-carboxílico (comercialmente disponible)	423,2
9		(2-Cloro-5-metil-fenil)-{{(S)-3-[(6-fluorobenzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-metanona	6-Fluorobenzotiazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina, clorhidrato (intermediario 2) y ácido 2-cloro-5-metilbenzóico (comercialmente disponible)	404,2
10		{{(S)-3-[(6-Fluorobenzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2-metoxi-5-metilfenil)-metanona	6-Fluorobenzotiazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina, clorhidrato (intermediario 2) y ácido 2-metoxi-5-metil-benzóico (comercialmente disponible)	400,2
11		{{(S)-3-[(6-Clorobenzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2-trifluorometilfenil)-metanona	6-Fluorobenzotiazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina, clorhidrato (intermediario 2) y ácido 2-trifluorometil-benzóico (comercialmente disponible)	424,2
12		{{(S)-3-[(6-Clorobenzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2-trifluorometoxifenil)-metanona	(6-clorobenzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina, clorhidrato (intermediario 1) y ácido 2-trifluorometoxi-benzóico (comercialmente disponible)	440,2
13		{{(S)-3-[(6-Clorobenzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-[2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil]-metanona	6-clorobenzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina, clorhidrato (intermediario 1) y ácido 2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzóico (comercialmente disponible)	472,2

Tabla 1 (continuación 2)

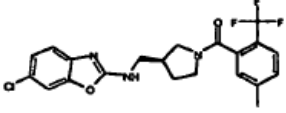
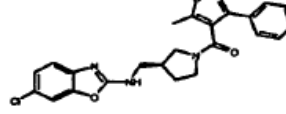
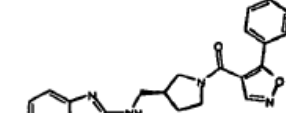
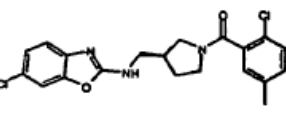
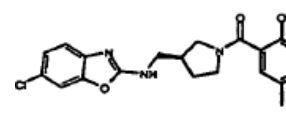
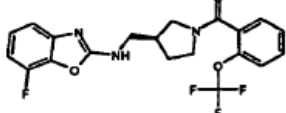
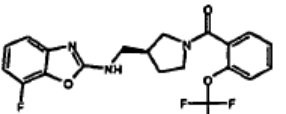
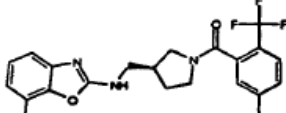
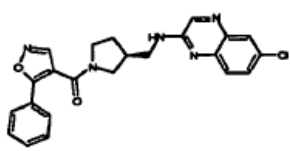
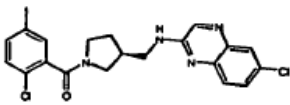
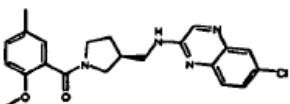
	Estructura	Nombre sistemático	Materials de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
14		{{(S)-3-[(6-Clorobenzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-2-trifluorometilfenil)-metanona	(6-clorobenzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetilamina, clorhidrato (intermediario 1) y ácido 5-metil-2-trifluorometil-benzóico (comercialmente disponible)	438,2
15		{{(S)-3-[(6-Clorobenzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)-metanona	(6-clorobenzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetilamina, clorhidrato (intermediario 1) y ácido 5-metil-4-fenil-isoxazol-3-carboxílico (comercialmente disponible)	437,2
16		{{(S)-3-[(6-Clorobenzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-fenil-isoxazol-4-il)-metanona	(6-clorobenzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetilamina, clorhidrato (intermediario 1) y ácido 5-metil-4-fenil-isoxazol-3-carboxílico (comercialmente disponible)	423,2
17		{{(S)-3-[(6-Clorobenzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2-cloro-5-metilfenil)-metanona	(6-clorobenzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetilamina, clorhidrato (intermediario 1) y ácido 5-metil-4-fenil-isoxazol-3-carboxílico (comercialmente disponible)	404,2
18		{{(S)-3-[(6-Clorobenzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2-metoxi-5-metilfenil)-metanona	(6-clorobenzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetilamina, clorhidrato (intermediario 1) y ácido 2-metoxi-5-metil-benzóico (comercialmente disponible)	400,2
19		{{(S)-3-[(7-fluorobenzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2-trifluorometoxifenil)-metanona	(7-Fluorobenzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetilamina, clorhidrato (intermediario 3) y ácido 2-trifluorometil-benzóico (comercialmente disponible)	424,2
20		{{(S)-3-[(7-fluorobenzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-[2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil]-metanona	7-Fluorobenzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetilamina, clorhidrato (intermediario 3) y ácido 2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzóico (comercialmente disponible)	456,2
21		{ S)-3-[(7-fluorobenzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-2-trifluorometilfenil)-metanona	7-Fluorobenzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetilamina, clorhidrato (intermediario 3) y ácido 5-metil-2-trifluorometil-benzóico (comercialmente disponible)	422,2

Tabla 1 (continuación 3)

	Estructura	Nombre sistemático	Materials de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
22		{{(S)-3-[(7-fluorobenzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)-metanona	(7-Fluorobenzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetilamina, clorhidrato (intermediario 3) y ácido 5-metil-4-fenil-isoxazol-3-carboxílico (comercialmente disponible)	421,2
23		{{(S)-3-[(7-fluorobenzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-fenil-isoxazol-4-il)-metanona	7-Fluorobenzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetilamina, clorhidrato (intermediario 3) y ácido 4-fenil-isoxazol-5-carboxílico (comercialmente disponible)	407,2
24		(2-Cloro-5-metil-fenil)-{{(S)-3-[(7-fluorobenzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-metanona	7-Fluorobenzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetilamina, clorhidrato (intermediario 3) y ácido 2-cloro-5-metil-benzóico (comercialmente disponible)	388,2
25		{{(S)-3-[(7-fluorobenzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2-metoxi-5-metilfenil)-metanona	7-Fluorobenzooxazol-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetilamina, clorhidrato (intermediario 3) y ácido 2-metoxi-5-metil-2-benzóico (comercialmente disponible)	384,2
26		{{(S)-3-[(6-Cloroquinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2-trifluorometoxifenil)-metanona	(6-Cloro-quinoxalin-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetilamina (intermediario 4) y ácido 2-trifluorometilbenzóico (comercialmente disponible)	451,2
27		{{(S)-3-[(6-Cloroquinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-[2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil]-metanona	(6-Cloro-quinoxalin-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetilamina (intermediario 4) y ácido (1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzóico (comercialmente disponible)	483,2
28		{{(S)-3-[(6-Cloroquinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-2-trifluorometilfenil)-metanona	(6-Cloro-quinoxalin-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetilamina (intermediario 4) y ácido 5-metil-2-trifluorometil-benzóico (comercialmente disponible)	449,2
29		{{(S)-3-[(6-Cloroquinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)-metanona	(6-Cloro-quinoxalin-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetilamina (intermediario 4) y ácido 5-metil-4-fenil-isoxazol-3-carboxílico (comercialmente disponible)	448,3

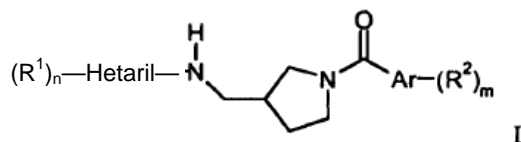


Tabla 1 (continuación 4)

	Estructura	Nombre sistemático	Materiales de partida	MW encontrado MH <sup>+</sup>
30		{{(S)-3-[(6-Cloroquinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-fenil-isoxazol-4-il)-metanona	(6-Cloro-quinoxalin-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina (intermediario 4) y ácido 4-fenil-isoxazol-5-carboxílico (comercialmente disponible)	434,2
31		(2-Cloro-5-metil-fenil)-{{(S)-3-[(6-cloro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-metanona	(6-Cloro-quinoxalin-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina (intermediario 4) y ácido 2-cloro-5-metil-benzóico (comercialmente disponible)	415,2
32		{{(S)-3-[(6-Cloroquinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2-metoxi-5-metilfenil)-metanona	(6-Cloro-quinoxalin-2-il)-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-amina (intermediario 4) y ácido 2-metoxi-5-metil-benzóico (comercialmente disponible)	411,2

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula

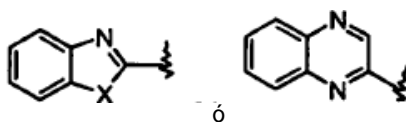


en donde,

R<sup>1</sup>, es halógeno;

R<sup>2</sup>, es halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, ó es fenilo;

Hetaril(o) es



X, es O ó S;

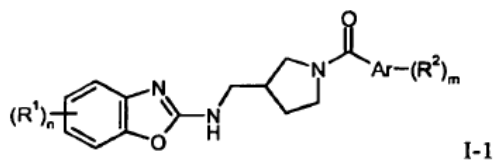
Ar, es arilo ó heteroarilo;

n, es 0, 1 ó 2;

m, es 0, 1 ó 2;

o a sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables, enantiómeros químicamente puros, racematos o mezclas de diastómeros.

2.- Un compuesto de la fórmula I-1, según la reivindicación 1,



en donde,

R<sup>1</sup>, es halógeno;

R<sup>2</sup>, es halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, ó es fenilo;

Ar, es arilo ó heteroarilo;

n, es 0, 1 ó 2;

m, es 0, 1 ó 2;

o sus sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables, enantiómeros químicamente puros, racematos o mezclas de diastómeros.

3.- Un compuesto de la fórmula I-1, según la reivindicación 2, en donde, el compuesto, es

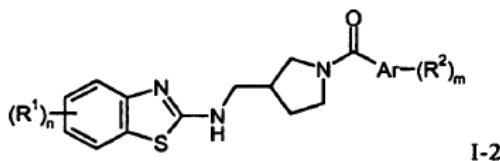
{3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2,6-dimetoxi-fenil)-metanona  
 {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2,6-dimetoxifenil)-metanona  
 {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2-trifluorometilfenil)-metanona  
 {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2-trifluorometoxifenil)-metanona  
 {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-[2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona  
 {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-2-trifluorometil-fenil)-metanona  
 {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanona  
 {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(5-fenil-isoxazol-4-il)-metanona  
 {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2-cloro-5-metilfenil)-metanona  
 {(S)-3-[(6-cloro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2-metoxi-5-metil-fenil)-metanona  
 {(S)-3-[(7-fluoro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-(2-trifluorometoxifenil)-metanona  
 {(S)-3-[(7-fluoro-benzoxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-[2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona

{(S)-3-[(7-fluoro-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-2-trifluorometil-fenil)-metanona  
 {(S)-3-[(7-fluoro-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanona  
 {(S)-3-[(7-fluoro-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-fenil-isoxazol-4-il)-metanona  
 (2-cloro-5-metil-fenil)-{(S)-3-[(7-fluoro-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-metanona ó  
 {(S)-3-[(7-fluoro-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2-metoxi-5-metil-fenil)-metanona.

4.- Un compuesto de la fórmula I-1, según la reivindicación 2, en donde, el compuesto, es

{3-[(6-Cloro-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2,6-dimetoxi-fenil)-metanona  
 {(S)-3-[(6-Cloro-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2,6-dimetoxifenil)-metanona  
 {(S)-3-[(6-Cloro-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanona ó  
 {(S)-3-[(7-Fluoro-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanona.

5.- Un compuesto de la fórmula I-2, según la reivindicación 1, en donde, el compuesto, es



en donde,

R<sup>1</sup>, es halógeno;

R<sup>2</sup>, es halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, ó es fenilo;

Ar, es arilo ó heteroarilo;

n, es 0, 1 ó 2;

m, es 0, 1 ó 2;

o sus sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables, enantiómeros químicamente puros, racematos o mezclas de diastómeros.

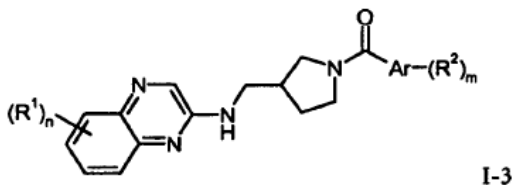
6.- Un compuesto de la fórmula I-2, según la reivindicación 5 en donde, el compuesto, es

{(S)-3-[(6-fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2-trifluorometilfenil)-metanona  
 {(S)-3-[(6-fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2-trifluorometoxifenil)-metanona  
 {(S)-3-[(6-fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-[2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona  
 {(S)-3-[(6-fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-2-trifluorometil-fenil)-metanona  
 {(S)-3-[(6-fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanona  
 {(S)-3-[(6-fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-fenil-isoxazol-4-il)-metanona  
 (2-cloro-5-metil-fenil)-(S)-3-[(6-fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-metanona ó  
 {(S)-3-[(6-fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2-metoxi-5-metil-fenil)-metanona.

7.- Un compuesto de la fórmula I-1, según la reivindicación 5, en donde, el compuesto, es

{(S)-3-[(6-Fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-[2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona  
 {(S)-3-[(6-Fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanona ó  
 {(S)-3-[(6-Fluoro-benzotiazol-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-fenil-isoxazol-4-il)-metanona.

8.- Un compuesto de la fórmula I-3, según la reivindicación 1,



en donde,

R<sup>1</sup>, es halógeno;

R<sup>2</sup>, es halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, alcoxi inferior sustituido por halógeno, ó es fenilo;

Ar, es arilo ó heteroarilo;

n, es 0, 1 ó 2;

m, es 0, 1 ó 2;

o sus sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables, enantiómeros químicamente puros, racematos o mezclas de diastómeros.

9.- Un compuesto de la fórmula I-3, según la reivindicación 8, en donde, los compuestos, son

{(S)-3-[(6-cloro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2-trifluorometoxifenil)-metanona  
 {(S)-3-[(6-cloro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-[2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona  
 {(S)-3-[(6-cloro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-2-trifluorometil-fenil)-metanona  
 {(S)-3-[(6-cloro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-metanona  
 {(S)-3-[(6-cloro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(5-fenil-isoxazol-4-il)-metanona  
 (2-cloro-5-metil-fenil)-{(S)-3-[(6-cloro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-metanona ó  
 {(S)-3-[(6-cloro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-(2-metoxi-5-metil-fenil)-metanona.

10.- Un compuesto de la fórmula I-3, según la reivindicación 8, en donde, el compuesto, es

{(S)-3-[(6-Cloro-quinoxalin-2-ilamino)-metil]-pirrolidin-1-il)-[2-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona.

11.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 u 8, en donde, R<sup>1</sup>, es Cl ó F.

12.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, 8 u 11, en donde, n, es 1.

13.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, 8, 11 ó 12, en donde, R<sup>2</sup>, es alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por halógeno, ó es fenilo.

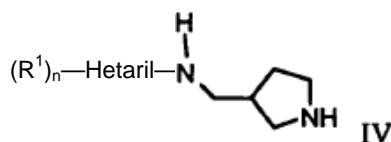
14.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, 8, 11, 12 ó 13, en donde, R<sup>2</sup>, es metilo, metoxi, 1,1,2,3,-tetrafluoro-etoxi, ó fenilo.

15.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, 8, 11, 12, 13, ó 14, en donde, m, es 1 ó 2.

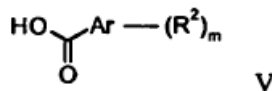
16.- Un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, 8, 11, 12, 13, 14 ó 15, en donde, Ar, es fenilo ó isoxazolilo.

17.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, procedimiento éste, el cual comprende,

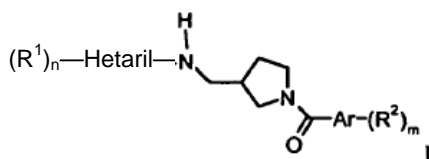
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula



ó con el correspondiente cloruro de ácido, de éste, para proporcionar un compuesto de la fórmula



en donde, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, Ar, Hetaril(o), m, y n, son tal y como éstos se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16,

y, en caso deseado, convertir los compuestos obtenidos, en sales de adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables.

18.- Un medicamento que contiene uno cualquiera de los compuestos de la fórmula I, según se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 19.- Un medicamento según se reivindica en la reivindicación 10, para el tratamiento de los trastornos del sueño, incluyendo a la apnea del sueño, la narcolepsia, el insomnio, la parasomnia, el síndrome "jet lag" o síndrome de la  
 10 descomposición horaria, el trastorno del ritmo circadiano, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluyendo a la ansiedad, la depresión, la depresión maniaca, los trastornos obsesivo-convulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la neurosis de ansiedad, el trastorno del  
 15 humor, el delirio, el trastorno de ataque de pánico, la neurosis depresiva, los trastornos del estrés post-traumático, la disfunción sexual, la esquizofrenia, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retardo mental, las disquinesias, tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, las adicciones, asociadas con el abuso de drogas, los trastornos convulsivos, la epilepsia, las enfermedades metabólicas, tales como la obesidad, la diabetes, los trastornos del comer, incluyendo a la anorexia y  
 20 la bulimia, el asma, la migraña, el dolor, el dolor neuropático, los trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos, y neurodegenerativos, el dolor neuropático, la sensibilidad incrementada o exagerada al dolor, tales como la hiperalgesia, la causalgia, y la alodinia, el dolor agudo, el dolor por quemaduras, el dolor de espalda, el síndrome del dolor regional complejo I y II, el dolor artrítico, el dolor post-apoplejía, el dolor post-operación, la neuralgia, el dolor asociado la infección por HIV, el dolor post-quimioterapia, o el síndrome del intestino irritable.

20.- Un medicamento, según se reivindica en la reivindicación 19, para el tratamiento de los trastornos del sueño, en donde, los trastornos del sueño, son la apnea del sueño, la narcolepsia, el insomnio, el síndrome de "jet lag" o  
 25 síndrome de la descomposición horaria, y los trastornos del sueño asociados con las enfermedades neuropsiquiátricas.

21.- El uso de un compuesto de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la  
 30 preparación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos del sueño, incluyendo a la apnea del sueño, la narcolepsia, el insomnio, la parasomnia, el síndrome "jet lag" o síndrome de la descomposición horaria, el trastorno del ritmo circadiano, el síndrome de las piernas inquietas, los trastornos psiquiátricos, neurológicos y neurodegenerativos, incluyendo a la ansiedad, la depresión, la depresión maniaca, los trastornos obsesivo-convulsivos, la neurosis afectiva, la neurosis depresiva, la neurosis de ansiedad, el trastorno del humor, el delirio, el  
 35 trastorno de ataque de pánico, la neurosis depresiva, los trastornos del estrés post-traumático, la disfunción sexual, la esquizofrenia, la psicosis, los trastornos cognitivos, las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la demencia, el retardo mental, las disquinesias, tales como la enfermedad de Huntington y el síndrome de Tourette, las adicciones, asociadas con el abuso de drogas, los trastornos convulsivos, la epilepsia, las enfermedades metabólicas, tales como la obesidad, la diabetes, los trastornos del comer, incluyendo a la anorexia y la bulimia, el  
 40 asma, la migraña, el dolor, el dolor neuropático, los trastornos del sueño asociados con trastornos psiquiátricos, neurológicos, y neurodegenerativos, el dolor neuropático, la sensibilidad incrementada o exagerada al dolor, tales como la hiperalgesia, la causalgia, y la alodinia, el dolor agudo, el dolor por quemaduras, el dolor de espalda, el síndrome del dolor regional complejo I y II, el dolor artrítico, el dolor post-apoplejía, el dolor post-operación, la neuralgia, el dolor asociado la infección por HIV, el dolor post-quimioterapia, o el síndrome del intestino irritable.

22.- El uso de un compuesto de la fórmula I, según la reivindicación 21, en donde, los trastornos del sueño, son la  
 45 apnea del sueño, la narcolepsia, el insomnio, el síndrome de "jet lag" o síndrome de la descomposición horaria, el trastorno del ritmo circadiano y los trastornos del sueño asociados con las enfermedades neuropsiquiátricas.