

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 340**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61K 31/527** (2006.01)

**A61P 25/20** (2006.01)

**C07D 235/26** (2006.01)

**C07D 235/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03715566 .0**

96 Fecha de presentación: **28.03.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1491212**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2004**

54 Título: **Remedio para los trastornos del sueño**

30 Prioridad:

**29.03.2002 JP 2002093398**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**07.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**07.12.2012**

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION  
(100.0%)  
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku, Osaka-shi,  
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**TESHIMA, KOJI y  
MINOGUCHI, MASANORI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 392 340 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

Remedio para los trastornos del sueño.

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un medicamento que contiene un agonista específico del receptor ORL-1 que es útil para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno del sueño, por ejemplo, un trastorno del sueño del ritmo circadiano tal como los síndromes del jet-lag (desfase horario), un trastorno del sueño por trabajo a turnos o síndromes de la fase retrasada del sueño.

**Antecedentes de la técnica**

10 Se descubrió que un receptor ORL-1 (receptor opioideo de tipo 1) (*FEBS Lett.* 347, 284-288, 1994, *FEBS Lett.* 341.33-38,1994) era un cuarto receptor opioideo próximo a los receptores  $\kappa$  y  $\mu$  en 1994. El receptor ORL-1 presenta aproximadamente 60% de homología de secuencias de aminoácidos con otros receptores opioideos, pero se distingue claramente de otros receptores opioideos en que la naloxona, antagonista del receptor opioideo no selectivo, no se une a éste (*FEBS Lett.* 341, 33-38, 1994). EL receptor ORL-1 está distribuido principalmente en el sistema nervioso central extensamente, y se expresa con gran densidad especialmente en la corteza cerebral, el hipocampo, el hipotálamo, las amígdalas y la columna vertebral, aunque también se expresa en órganos periféricos tales como los intestinos y el bazo (*Eur. J. Pharmacol.* 340, 1-15, 1997, *Pharmacol. Rev.* 53, 381-415, 2001).

20 Los ligandos endógenos para el receptor ORL-1 fueron identificados sucesivamente por los grupos de investigación en Francia y Suiza en 1995, y se denominaron nociceptina (*Nature* 377, 532-535, 1995) y orfanina FQ (*Science* 270, 792-794, 1995), respectivamente. Se ha descrito que la nociceptina es un péptido que consta de 17 aminoácidos, y desempeña una función crítica en funciones principales tales como aprendizaje, memoria, ansiedad y estrés (*Br. J. Pharmacol.* 129, 1261-1283, 2000).

25 Específicamente, se ha descrito que la inyección de una pequeña cantidad de nociceptina al hipocampo de ratas provoca trastorno de aprendizaje en la prueba de aprendizaje del laberinto de agua (*Eur. J. Neurosci.* 9, 194-197, 1997) y los ratones transgénicos con receptor nociceptina son rápidos en la adquisición de aprendizaje en la prueba de aprendizaje en el laberinto de agua en comparación con ratones normales (naturales), y que la potenciación a largo plazo (LTP) en el hipocampo de ratones transgénicos aumenta en comparación con los ratones normales (*Nature* 394, 577-581, 1998). La nociceptina se considera que inhibe las funciones de la memoria y/o de aprendizaje. Además se ha descrito que si se administra nociceptina por vía intraventricular en ratas, se observa que la actividad anti-ansiedad es casi equivalente a diazepam en una prueba farmacológica de comportamiento tal como una prueba de conflicto, una prueba en la caja de luz-oscuridad y una prueba del laberinto elevado en cruz (*Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 94, 14854-14858, 1997).

30 Además, se ha descrito que la sensibilidad al estrés aumenta, y la capacidad de adaptación al estrés se inhibe en ratones transgénicos con nociceptina en comparación con los ratones normales (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 10444-10449, 1999). En otras palabras, se considera que la nociceptina tiene una acción fisiológica defensiva contra la ansiedad o el estrés, y el agonista del receptor ORL-1 es probable que presente acciones contra la ansiedad por un mecanismo completamente diferente procedente de los compuestos de benzodiazepina.

35 A partir de lo anterior, se ha descrito que un compuesto que presenta una actividad agonista y/o antagonista para el receptor ORL-1, es útil para el tratamiento de un trastorno mental, un trastorno neurológico y un trastorno fisiológico, y en particular para mejorar los trastornos de ansiedad y estrés, depresión, un trastorno traumático, pérdida de memoria en la enfermedad de Alzheimer u otras demencias, síntomas de epilepsia y espasmos, síntomas del dolor agudo y/o crónico, síntomas de abstinencia en la drogadicción, control del balance del agua, excreción de  $\text{Na}^+$ , trastorno de la presión sanguínea arterial y trastorno alimentario tal como la obesidad y la anorexia (publicaciones tales como los documentos JP-A-2000-26466, JP-A-11-228575, JP-A-10-212290, JP-A-2000-53686, WO 00/14067, WO 99/29696, EP 1122257, JP-A-2001-39974, WO 00/08013, WO 99/36421, EP 0997464, WO 03/000677, WO 98/54168, WO 00/31061, JP-A-2001-58991, WO 01/39767, WO 01/39775, WO 02/085291, WO 02/085354, WO 02/085355, WO 02/085361, WO 00/27815, WO 00/06545, WO 99/59997, WO 99/48492, WO 02/26714).

40 Por otra parte, el trastorno del sueño del ritmo circadiano es una enfermedad en donde un síntoma principal de la persona o síntoma cardinal es la falta de sueño normal por la noche, y esta enfermedad puede a veces trastornar el comportamiento social ordinario. Esta enfermedad incluye una variedad de estados patológicos, por ejemplo, síndromes crónicos endógenos tal como los síndromes de la fase de sueño retardado provocados por una alteración del reloj biológico y su mecanismo de sincronización, así como síndromes exógenos agudos tal como los síndromes del jet-lag y un trastorno del sueño por trabajo a turnos. Aunque se han probado varias terapias farmacéuticas para el tratamiento del trastorno del sueño del ritmo circadiano, se ha descubierto que un efecto terapéutico insuficiente solamente puede obtenerse con hipnóticos, que suelen ser hipnóticos de benzodiazepina (como reseña de estados patológicos, terapia y otros para el trastorno del sueño del ritmo circadiano, véase, por ejemplo, S. Ozaki y K. Okawa, "Sleep Disorder and Biological Rhythm", Special feature; *Chronopharmacology, New Guideline of Administration, Molecular Medicine*, Vol. 34 (3), págs. 355-365, 1997).

Los factores de arrastre del ritmo circadiano se clasifican en dos grupos principales de luz (arrastre luminoso) y otros factores aparte de la luz (arrastre no luminoso). Los fármacos que se ha sabido que producen arrastre no luminoso hasta ahora, son agonistas de serotonina, hipnóticos de benzodiazepina y melatonina, pero no se ha descrito que ningún agonista del receptor ORL-1 provoque arrastre no luminoso. Se ha descrito en un artículo que una pequeña cantidad de nociceptina, ligando endógeno del receptor ORL-1, se inyectó en el núcleo supraquiasmático, reloj biológico del hámster, pero en el artículo se ha llegado a la conclusión que la nociceptina inhibe el arrastre luminoso, pero la propia nociceptina no produce arrastre no luminoso (*J. Neurosci.*, Vol. 19 (6), págs. 2152-2160, 1999). Además, algunos derivados de terahidrobenzindolona sustituidos en la posición 2a se conocen como antagonistas del receptor 5-HT<sub>7</sub> (documento WO 01/29029).

Además, las publicaciones mencionadas anteriormente y la publicación de patente no describe ni sugiere que un compuesto que tiene actividad agonista y/o antagonista para el receptor ORL-1 puede utilizarse para tratar un trastorno del sueño del ritmo circadiano.

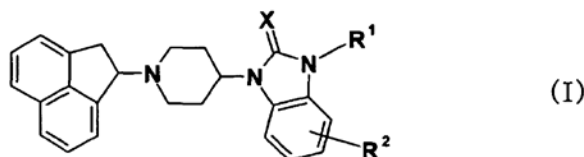
### Descripción de la invención

Como se describió anteriormente, la relación del receptor ORL-1 y el ritmo circadiano no se ha clarificado completamente, pero los presentes inventores han descubierto inesperadamente que el compuesto que presenta una afinidad para el receptor ORL-1, en especial un compuesto que actúa sobre el receptor ORL-1 como agonista, actúa como un factor de arrastre no luminoso, y avanza la fase de ritmo circadiano. En otras palabras, los presentes inventores han hecho extensas investigaciones con objeto de desarrollar un nuevo agente terapéutico para el trastorno de sueño del ritmo circadiano, y han descubierto que el agonista del receptor ORL-1 puede ser un agente preventivo y/o terapéutico para el trastorno del sueño incluyendo el trastorno del sueño de ritmo circadiano, que da como resultado la terminación de la presente invención.

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto que presenta una acción del agonista del receptor ORL-1, a un medicamento que contiene dicho compuesto que es útil para prevenir y/o tratar un trastorno del sueño, por ejemplo, un trastorno del sueño del ritmo circadiano tal como los síndromes del jet-lag, un trastorno del sueño del trabajo a turnos o síndromes de fase de sueño retardado, y

Específicamente, la presente invención proporciona lo siguiente.

1. Un compuesto representado por la fórmula (I)



en donde

R<sup>1</sup> es (1) hidrógeno, (2) alquilo C<sub>1-6</sub>, (3) alqueno C<sub>2-6</sub>, (4) -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, (5) -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, (6) -C(O)-fenil (el grupo fenilo puede estar sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi o benciloxi), (7) alquilo C<sub>1-6</sub>-carboxil, (8) alquilo C<sub>1-6</sub>-C(O)-fenil (el grupo fenilo puede estar sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi o benciloxi), (9) alquilo C<sub>1-6</sub>-C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, (10) alqueno C<sub>2-6</sub>-C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, (11) alquilo C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, (12) alquilo C<sub>1-6</sub>-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, (13) -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, (14) -S(O)<sub>2</sub>-fenil (el grupo fenilo puede estar sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi o benciloxi), (15) alquilo C<sub>1-6</sub>-S-alquilo C<sub>1-6</sub>, (16) alquilo C<sub>1-6</sub>-S(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, (17) alquilo C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, (18) alquilo C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, (19) fenilo (el grupo fenilo puede estar sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi o benciloxi) o (20) bencilo (el grupo fenilo puede estar sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi o benciloxi),

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi, benciloxi, trifluorometilo, nitro, amino o ciano,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser iguales o diferentes, y cada uno es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alqueno C<sub>2-6</sub>, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden unirse a un átomo de nitrógeno adyacente para formar un heteroanillo saturado que contiene nitrógeno (el heteroanillo puede estar sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi o benciloxi), y

X es O o S,

una de sus mezclas racémicas, un enantiómero correspondiente a estos o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto como se describe en el punto 1 mencionado anteriormente, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub>-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es hidrógeno) o alquilo C<sub>1-6</sub>-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se unen con un átomo de nitrógeno adyacente para formar un heteroanillo saturado que contiene nitrógeno (el heteroanillo puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi o benciloxi)),

R<sup>2</sup> es hidrógeno y

X es O,

una de sus mezclas racémicas, un enantiómero correspondiente a los mismos o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 5 3. El compuesto como se describe en el punto 1 mencionado anteriormente, en donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> es hidrógeno y X es O, una de sus mezclas racémicas, un enantiómero correspondiente a los mismos o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
4. El compuesto del punto 1 mencionado anteriormente, que es (R)-2-(3-[1-(acenaften-1-il)]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il)-N-metilacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 10 5. El compuesto del punto 1 a 4 mencionado anteriormente, una de sus mezclas racémicas, un enantiómero correspondiente al mismo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para su utilización en el tratamiento de un trastorno del sueño.
6. El compuesto para su utilización en el tratamiento de un trastorno del sueño del punto 5 mencionado anteriormente, en donde el trastorno del sueño es un trastorno de sueño de ritmo circadiano.
- 15 7. El compuesto para su utilización en el tratamiento de un trastorno del sueño del punto 6 mencionado anteriormente, en donde el trastorno del sueño del ritmo circadiano es un síndrome de jet-lag.
8. El compuesto para su utilización en el tratamiento de un trastorno del sueño del punto 6 mencionado anteriormente, en donde el trastorno del sueño del ritmo circadiano es un trastorno del sueño por trabajo a turnos.
- 20 9. El compuesto para su utilización en el tratamiento de un trastorno del sueño del punto 6 mencionado anteriormente, en donde el trastorno del sueño del ritmo circadiano es un síndrome de la fase retrasada del sueño.
10. El compuesto para su utilización en el tratamiento de un trastorno del sueño del punto 5 mencionado anteriormente, en donde el trastorno del sueño es un trastorno del sueño del ritmo circadiano geriátrico
11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto del punto 1 al 4 mencionado anteriormente, una de sus mezclas racémicas, un enantiómero correspondiente al mismo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 12. La composición farmacéutica del punto 11 mencionado anteriormente, en donde dicha composición es para su uso en el tratamiento de un trastorno del sueño.
13. La composición farmacéutica del punto 11 mencionado anteriormente, en donde dicha composición es para su uso en terapia con luz brillante.

### 30 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 presenta los resultados de una prueba de unión del receptor ORL-1.

La Fig. 2 presenta los resultados de un ensayo con AMPc.

La Fig. 3 presenta un ejemplo típico de un cambio de fase de un ritmo circadiano en ratas por los compuestos A, B y C del ensayo, como agonistas del receptor ORL-1.

- 35 La Fig. 4 presenta acciones de un compuesto D de ensayo, antagonista del receptor ORL-1 en el ritmo circadiano con avance de fase en ratas por los compuestos A y B de ensayo, como agonistas del receptor ORL-1.

- La Fig. 5 presenta las acciones de un compuesto C de ensayo como agonista del receptor ORL-1 en el rearrastre después de un avance de 6 horas de un ciclo luz-oscuridad. A: cambio del ciclo luz-oscuridad y ritmo de administración, B: ejemplo típico de un rearrastre al ritmo de la temperatura corporal y C: resumen de los resultados de los 4 ejemplos.
- 40

### Descripción detallada de la invención

- Un "agonista del receptor ORL-1" en la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I) como se define en los puntos 1 a 4 anteriores con actividad agonista para un receptor ORL-1. El agonista del receptor ORL-1 preferentemente es un compuesto con una afinidad de 1000 nmol/l o menos el valor CI<sub>50</sub> para el receptor ORL-1, e inhibe además la elevación de AMPc provocada por un inductor de AMPc (monofosfato de adenosina cíclico) tal como forskolina e isoproterenol en 50% o más a una concentración de 1000 nmol/l o menos. La presente invención comprende tanto un agonista completo como un agonista parcial para el receptor ORL-1.
- 45

Las definiciones de cada símbolo en la fórmula (I) son las siguientes. En la presente memoria, las definiciones

aplican independientemente de si la terminología aparece sola o en combinación.

“Alquilo C<sub>1-6</sub>” significa un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo y hexilo. El alquilo C<sub>1-6</sub> preferentemente es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1 a 4 átomos de carbono.

- 5 “Alqueno C<sub>2-6</sub>” significa, alqueno lineal o ramificado que contiene 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, vinilo, 1-propeno, 2-propeno, isopropeno, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo. El alqueno C<sub>2-6</sub> preferentemente es un grupo alqueno lineal o ramificado que contiene 2 a 4 átomos de carbono.

“Halógeno” significa cloro, yodo, flúor y bromo. Halógeno es preferentemente flúor.

- 10 “Alcoxi C<sub>1-6</sub>” significa un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi. El alcoxi C<sub>1-4</sub> preferentemente es un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene 1 a 4 átomos de carbono.

- 15 Un “heteroanillo saturado que contiene nitrógeno formado al unirse con un átomo de nitrógeno adyacente” significa un anillo de 5 o 6 eslabones que puede contener además 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, por ejemplo, piperidina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, piperadina y metilpiperadina. Se prefieren piperadina y morfolina.

“-C(O)-” significa un grupo carbonilo.

“-S(O)-” significa un grupo sulfínico.

“-S(O)<sub>2</sub>-” significa un grupo sulfónico.

- 20 Una “sal farmacéuticamente aceptable” comprende una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico y un ácido orgánico tal como ácido clórico, ácido oxálico y ácido fumárico, y una sal con una base inorgánica tal como de sodio, potasio, calcio y magnesio.

Si el grupo fenilo y el heteroanillo saturado que contiene nitrógeno formado al unirse con un átomo de nitrógeno adyacente en la fórmula (I) se sustituye con alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi o benciloxi, el número del sustituyente preferentemente es 1 a 3.

- 25 El compuesto preferentemente es un compuesto en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>-carboxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>-C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub>-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> o -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>2</sup> es hidrógeno o halógeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se unen con un átomo de nitrógeno adyacente para formar un heteroanillo saturado que contiene nitrógeno (el heteroanillo puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi o benciloxi) y X es O o S.

- 30 Ejemplos de compuesto preferido son los siguientes.

[1] (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona,

[2] (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-5-fluoro-2H-benzoimidazol-2-ona,

[3] (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-6-fluoro-2H-benzoimidazol-2-ona,

[4] (RS)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acetato de etilo,

- 35 [5] Ácido (RS)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acético,

[6] Dihidrocloreto de (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona,

[7] Dihidrocloreto de (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona,

- 40 [8] Hidrocloreto de (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona,

[9] (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-tiona,

[10] (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-3-metil-2H-benzoimidazol-2-tiona,

[11] (R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona,

- 45 [12] (S)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona,

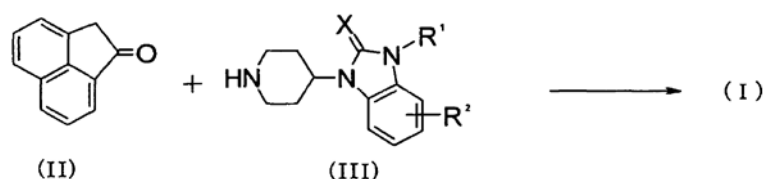
- [13] (R)-3-acetil-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona,  
 [14] (R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-metansulfonil-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona,  
 [15] (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acetato de etilo,  
 [16] Ácido (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acético,  
 5 [17] Dihidrocloruro de (R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona,  
 [18] (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}-N-metilacetamida,  
 [19] (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}-N,N-dimetilacetamida, y  
 [20] (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acetamida.
- 10 El compuesto especialmente preferido es un compuesto en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub>-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es hidrógeno, o alquilo C<sub>1-6</sub>-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se unen con un átomo de nitrógeno adyacente para formar un heteroanillo saturado que contiene nitrógeno (el heteroanillo puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi o benciloxi)), R<sup>2</sup> es hidrógeno y X es O.

Ejemplos de compuesto especialmente preferido son los siguientes.

- 15 (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona,  
 (R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-5-fluoro-2H-benzoimidazol-2-ona,  
 (S)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-5-fluoro-2H-benzoimidazol-2-ona,  
 (R)-3-acetil-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona,  
 (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}-N-metilacetamida, y  
 20 (R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona.

El compuesto de fórmula (I) puede prepararse, por ejemplo, por los métodos siguientes.

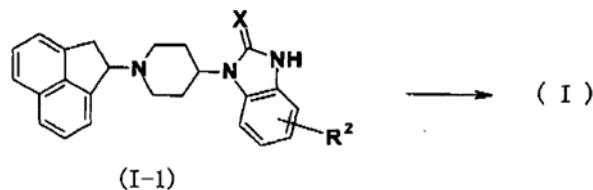
Método 1



en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

- 25 Un compuesto de fórmula (II) se amina en medio reductor con un compuesto de fórmula (III) para obtener un compuesto de fórmula (I). El compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) son compuestos conocidos. El compuesto de fórmula (II) puede prepararse por el método descrito en *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1160, 1973, y el compuesto de fórmula (III) puede prepararse por el procedimiento descrito en *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 3378.
- 30 La aminación reductora de un compuesto cetónico de fórmula (II) con amina tal como el compuesto de fórmula (III) se describe en *J. Org. Chem.*, 55, 2552-54, 1990. La presente reacción según este método se lleva a cabo haciendo reaccionar la cetona con la amina en presencia de isopropóxido de Ti (IV) y cianoborohidruro sódico en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF), metanol o etanol, o una mezcla de alcohol adecuado y THF. La temperatura de reacción es aproximadamente -78 a 100°C, y el tiempo de reacción es de docenas de minutos a 2 días.

Método 2

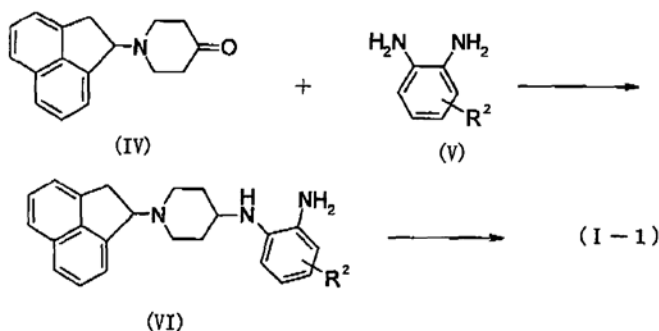


en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

El compuesto de fórmula (I-1) en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, se subinyecta para alquilación, alquenilación, fenilación, bencilación o acilación para preparar un compuesto de fórmula (I).

- 5 El compuesto de fórmula (I-1) en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno puede someterse a alquilación, alquenilación, fenilación, bencilación o acilación según un método convencional, por ejemplo, en presencia del correspondiente haluro de alquilo, haluro de alquenilo, haluro de bencilo o haluro de acilo tal como yoduro de metilo, bromuro de alilo, bromuro de bencilo, bromuro de etilo, cloruro de acetilo y bromoacetato de etilo. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de hidruro metálico tal como hidruro sódico a una temperatura de aproximadamente -78 a 100°C durante un tiempo de reacción de docenas de minutos a 2 días.

Método 3



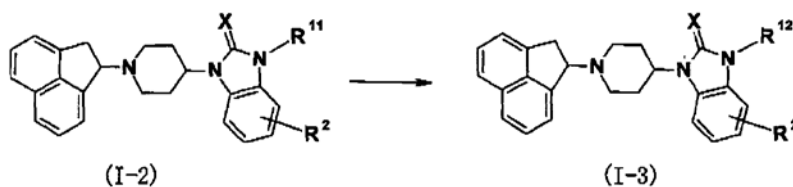
en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

- 15 El compuesto de fórmula (IV) se trata con fenilendiamina representada por la fórmula (V) para producir un compuesto de fórmula (VI), que se cicla para obtener un compuesto de fórmula (I-1) en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno.

- 20 La aminación reductora de un compuesto cetónico de fórmula (IV) con fenilendiamina de fórmula (V) se lleva a cabo en presencia de un complejo de hidruro metálico (por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, borohidruro sódico, borohidruro de litio e hidruro de litio y aluminio) en N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, piridina, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, dicloroetano, metanol, etanol y éter dietílico, o una de sus mezclas de disolventes. La temperatura de reacción es aproximadamente de -78 a 100°C y el tiempo de reacción es de docenas de minutos a 2 días. Además, la fenilendiamina de fórmula (V) y el compuesto cetónico de fórmula (IV) son compuestos conocidos. Por ejemplo la fenilendiamina de fórmula (V) puede prepararse por el método descrito en *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 919 o en *Org. Synth.*, 1943, 501, y el compuesto cetónico de fórmula (IV) puede prepararse por el método descrito en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1999, 9, 2343.

- 25 El compuesto de fórmula (VI) preparado en la presente reacción puede carbonilarse o tiocarbonilarse por un método conocido (véase *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1996, 6, 1641, *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, 37, 962, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1999, 9, 1537) para producir un compuesto de fórmula (I-1).

Método 4



- 30 en las que R<sup>11</sup> es alquil inferior-carboxilo y R<sup>12</sup> es alquil inferior-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>.

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y X son como se definieron anteriormente.

5 Un compuesto de ácido carbónico representado por la fórmula (I-2) o uno de sus derivados reactivos se hace reaccionar con amina para obtener un compuesto de fórmula (I-3). El derivado reactivo de un compuesto de ácido carbónico incluye un haluro ácido tal como cloruro de ácido, anhídrido de ácido, anhídrido de ácido mixto formado a partir de cloroformato de etilo, ésteres tales como éster metílico y éster etílico y un derivado reactivo formado a partir de carbodiimida tal como WSC-HCl (hidrocloruro de carbodiimida soluble en agua) y DCC (diciclohexil-carbodiimida). La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, dicloroetano y tolueno. La temperatura de reacción es aproximadamente de -78 a 100°C, y el tiempo de reacción es de docenas de minutos a 2 días. Además, si es necesario, se utiliza como desoxidante una base orgánica tal como piridina, trietilamina y diisopropiltilamina. El compuesto sintetizado de este modo de fórmula (I) puede obtenerse como racemato, y la mezcla racémica puede convertirse en uno de sus componentes enantioméricos para producir un compuesto ópticamente puro. Además, el enantiómero del compuesto de fórmula (I) puede producirse también mezclando materiales ópticamente activos.

15 Si es necesario, el compuesto obtenido de fórmula (I) se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable. La formación de la sal es de por sí conocida, y además se lleva a cabo por un método muy conocido a temperatura ambiente. Una sal con un ácido orgánico además se considera también una sal con ácido inorgánico, y para un compuesto con un grupo carboxilo, la sal con la base inorgánica se considera también. Ejemplos de dicha sal son la sal de adición de ácido tal como hidrocloruro, oxalato y fumarato, una sal sódica, una sal potásica, una sal cálcica y una sal de magnesio.

20 El agonista del receptor ORL-1 que es un principio activo de un agente preventivo y/o terapéutico para un trastorno del sueño de la presente invención no está limitado si tiene actividad agonista para el receptor ORL-1, pero preferentemente es un compuesto que tiene una afinidad de 1000 nmol/l o menos el valor CI<sub>50</sub> para un receptor ORL-1, y además inhibe la elevación de AMPc provocada por un inductor de AMPc en el 50% o más a una concentración de 1000 nmol/l o menos. Ejemplos de inductor de AMPc incluyen la forskolina y el isoproterenol.

25 El compuesto con actividad agonista para el receptor ORL-1 es un compuesto de fórmula (I) como se define en los puntos 1. a 4. anteriormente.

Entre estos, son ejemplos específicos

(RS)-8-(acenaften-1-il)-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-ona,  
 8-(decahidro-naftalen-2-il)-3-metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-ona,  
 30 (1S,3aS)-8-(2,3,3a,4,5,6-hexahidro-1H-fenalen-1-il)-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-ona,  
 1-(1-ciclooctilmetil-4-piperidinil)-2-(4-metilpiperidinil)-1H-benzoimidazol.

Los efectos de la presente invención se explicarán con detalle en el apartado de pruebas farmacológicas a continuación. Los presentes inventores han investigado en primer lugar si los compuestos que presentan varias estructuras químicas tienen actividad agonista y/o antagonista para el receptor ORL-1, y a continuación han administrado compuestos que tienen una actividad agonista o antagonista para el receptor ORL-1 en ratas, y como resultado, han descubierto que un compuesto de fórmula (I) como se define en los puntos 1. a 4. anteriormente con actividad agonista del receptor ORL-1 también presentaban el efecto de avance de fase.

Dado que la presente invención se caracteriza por los descubrimientos que un agonista del receptor ORL-1 presenta el efecto de avance de fase, la intensidad de sus efectos no afecta a la utilidad de la presente invención.

40 El trastorno del sueño que es el tema para el agente preventivo y terapéutico de la presente invención incluye, por ejemplo un trastorno del sueño del ritmo circadiano tal como los síndromes de jet-lag, un trastorno del sueño por trabajo a turnos o los síndromes de fase retrasada del sueño. El trastorno del sueño del ritmo circadiano también incluye el trastorno peculiar para las personas mayores (un trastorno del sueño del ritmo circadiano geriátrico).

45 Además, el agente preventivo y/o terapéutico de la presente invención puede utilizarse apropiadamente para una terapia de luz brillante. En los puntos 1. a 4. anteriores un compuesto que presenta una actividad agonista del receptor ORL-1 (agonista del receptor ORL-1) de fórmula (I) en la presente invención puede administrarse por vía oral o no oral. La forma galénica incluye comprimidos, cápsulas, gránulos, polvo, inyección, pomadas y supositorios. Éstos pueden formularse por técnicas utilizadas generalmente que combinan el agonista del receptor ORL-1 y varios aditivos farmacéuticamente aceptables (un excipiente, un diluyente, un lubricante, un aglutinante, un disgregador, un agente cubriente, un agente filmante, una base y un disolvente). Por ejemplo, puede prepararse una formulación oral tal como un comprimido, una cápsula, un gránulo y un polvo utilizando un diluyente tal como lactosa, celulosa cristalina, almidón y aceite vegetal, un lubricante tal como estearato de magnesio y talco, un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa y polividona, un disgregador tal como carboximetilcelulosa cálcica e hidroxipropilmetilcelulosa poco sustituida, un agente cubriente tal como hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol y resina de silicona, un agente filmante tal como película de gelatina, según se desee. Una pomada puede prepararse utilizando una base



comúnmente utilizada tal como vaselina blanca y parafina líquida.

La cantidad de agonista del receptor ORL-1 de fórmula (I) es como se define en los puntos 1. a 4. anteriormente, un principio activo en estas formulaciones tiene 0,1 a 100% en peso, propiamente 1 a 50% en peso. Además, la dosis puede seleccionarse adecuadamente dependiendo de los síntomas, la edad y la forma galénica. Para la formulación oral, la dosis suele ser de 0,1 a 5000 mg, preferentemente, 1 a 1000 mg al día y puede administrarse en una sola dosis o en dosis divididas.

Además, la presente invención proporciona un envase comercial que comprende el agente preventivo y/o terapéutico descrito anteriormente que contiene un agonista del receptor ORL-1 de fórmula (I) tal como se define en los puntos 1. a 4. anteriormente, y un documento que describe que el agente preventivo y/o terapéutico puede o debería utilizarse para prevenir un trastorno del sueño.

Los resultados de los ejemplos, de los ejemplos de formulación y de los ejemplos farmacológicos se presentan a continuación, los cuales son para una mejor comprensión de la presente invención.

#### Ejemplo 1

(RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona

(1) Se disolvió ácido 1-naftilacético (100 g, 530 mmol) en diclorometano (15 ml). Se añadió cloruro de tionilo (158 g, 1,32 mol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Se evaporó el disolvente y se añadió 1,2 dicloroetano (500 ml) al residuo obtenido para disolución. Se añadió cloruro de aluminio (150 g, 1,12 mol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y la mezcla se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar acenaften-1-ona (80 g) en forma de cristales amarillos.

$^1\text{RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 3,79 (s, 2H), 7,43 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,57 (t, J=6,8 Hz, 1H), 7,68 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J=6,8 Hz, 1H)

FAB-MS(M+H) $^+$ : 169

(2) Se disolvió acenaften-1-ona (1,68 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 15 ml). Se añadieron 4-(2-ceto-1-benzoimidazolil)piperidina (2,17 g, 10 mmol) y ortotitanato de tetraisopropilo (3,4 g, 12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se evaporó el disolvente y se añadió un disolvente mixto (15 ml) de THF/etanol (1:2) al residuo obtenido para disolución. A esta solución se añadió cianoborohidrato sódico (2,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió agua, y el precipitado se eliminó por filtración en Celite y se lavó con etanol. Se extrajo el filtrado con cloroformo y se lavó con agua y salmuera saturada. El extracto se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (0,68 g) en forma de cristales amarillos.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 1,74-1,82 (m, 2H), 2,36-2,60 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,42 (d, J=5,6 Hz, 2H), 4,29-4,36 (m, 1H), 4,98 (t, J=5,6 Hz, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,43-7,53 (m, 3H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 9,77 (brs, 1H).

FAB-MS(M+H) $^+$ : 370

#### Ejemplo 2

(RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-5-fluoro-2H-benzoimidazol-2-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de cristales amarillo pálido según el ejemplo 1 y utilizando 4-(5-fluoro-2-ceto-1-benzoimidazolil)piperidina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 1,72-1,85 (m, 2H), 2,38-2,56 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,42 (d, J=5,6 Hz, 2H), 4,30-4,36 (m, 1H), 4,98 (t, J=5,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=13,2, 7,8 Hz, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 3H), 7,60 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 9,66 (brs, 1H)

FAB-MS(M+H) $^+$ : 388

#### Ejemplo 3

(RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-6-fluoro-2H-benzoimidazol-2-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de cristales amarillo pálido según el ejemplo 1 y utilizando 4-(6-fluoro-2-ceto-1-benzoimidazolil)piperidina.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 1,72-1,65 (m, 2H), 2,36-2,54 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,42 (d, J=5,6 Hz, 2H), 4,32-4,38 (m, 1H), 4,96 (t, J=5,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=13,2, 7,8 Hz, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 3H), 7,60 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 9,78 (brs, 1H)

FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>: 388

Ejemplo 4

(RS)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il} acetato de etilo

5 Se disolvió (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona (1,5 g, 4 mmol) en dimetilformamida (DMF, 15 ml). Se añadió hidruro sódico (200 mg, 60%) y se agitó la suspensión a 50°C durante 30 min. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se añadió bromoacetato de etilo (0,75 g, 4,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro amonio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (1,6 g) en forma de cristales amarillos.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 1,25 (t, J=7,1, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,42-2,58 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 4,22 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,71 (m, 1H)

FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>: 456

15 Ejemplo 5

Ácido (RS)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acético

20 Se disolvió (RS)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acetato de etilo (1,6 g) en etanol (10 ml) y se añadió solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua, se añadió a ésta ácido clorhídrico 1 N para neutralización, y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,3 g) en forma de cristales amarillo pálido.

25 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 1,72-1,83 (m, 2H), 2,63-3,12 (m, 5H), 3,30 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,02-7,13 (m, 2H), 7,14 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,52-7,65 (m, 3H), 7,72 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,31 (m, 1H), 11,55 (brs, 1H)

FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>: 428

Ejemplo 6

Dihidrocloruro de (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-(2-oxo-2-piperazin-1-ilet)-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona

30 (1) Se disolvió ácido (RS)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acético (0,85 g, 2 mmol) en DMF (10 ml). Se añadieron Boc-piperazina (terc-butoxicarbonilpiperazina) (0,37 g, 2 mmol), WSC-HCl (carbodiimida soluble en agua ácido clorhídrico) (0,46 g, 2,4 mmol), HOBT (hidroxibenzotriazol) (0,37 g, 2,4 mmol) y trietilamina (0,53 ml, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se levó con agua y solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar un sólido amarillo (0,8 g).

35 (2) El sólido amarillo (0,8 g) mencionado anteriormente se disolvió en ácido clorhídrico 4 N/dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el disolvente y se añadió éter isopropílico al residuo. Se recogieron por filtración los cristales obtenidos para dar el compuesto del título (0,5 g) en forma de cristales amarillos.

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 1,76-1,88 (m, 2H), 3,11-3,82 (m, 15H), 3,96 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 5,63 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 3H), 7,46 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,58 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,76-7,84 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 9,42 (brs, 2H), 12,20 (brs, 1H)

FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>: 496

45 Ejemplo 7

Dihidrocloruro de (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-[(2-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona

50 (1) Se disolvió ácido (RS)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acético (0,85 g, 2 mmol) en DMF (10 ml). Se añadieron 1-metilpiperazina (0,2 g, 2 mmol), WSC-HCl (0,46 g, 2,4 mmol), HOBT (0,37 g, 2,4 mmol) y trietilamina (0,53 ml, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla

de reacción se vertió en agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se levó con agua y solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (0,73 g) en forma de un sólido amarillo.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 1,76-1,89 (m, 2H), 2,77-3,74 (m, 16H), 3,96 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,76 (d,  $J=17,3$  Hz, 1H), 4,92 (d,  $J=17,3$  Hz, 1H), 5,63 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 3H), 7,45-7,55 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 1H), 7,67-7,69 (m, 1H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,91-7,94 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 11,32 (brs, 1H), 12,23 (brs, 1H)

FAB-MS(M+H) $^+$ : 510

## 10 Ejemplo 8

Hidrocloreto de (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1,3-dihidro-2H-benzodiamidazol-2-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de cristales amarillo pálido según el ejemplo 7 y utilizando morfolina.

- 15  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 1,78-1,89 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,31-3,76 (m, 12H), 3,95 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 5,63 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 3H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,66-7,78 (m, 3H), 7,92-7,94 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 11,85 (brs, 1H)

FAB-MS(M+H) $^+$ : 497

## Ejemplo 9

(RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzodiamidazol-2-ona

- 20 (1) Se disolvió acenaften-1-ona (34 g, 200 mmol) en metanol (300 ml). Se añadió borohidruro sódico (8 g, 200 mmol) a esta solución bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 1-acenaftenol (33 g) en forma de cristales amarillos.

- 25 (2) A una solución de 1-acenaftenol (33 g, 190 mmol) y difenilfosforilacida (63 g, 230 mmol) en tolueno (300 ml) se enfrió a 0°C, se añadió DBU (diazabicycloundeceno) (35 g, 230 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. LA mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tolueno. La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se disolvió un producto en bruto en un disolvente mixto (330 ml) de THF/agua (10:1), se añadió a ésta trifenilfosfina (53 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h.
- 30 Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y se añadió ácido clorhídrico 1 N (200 ml) al residuo. Se extrajeron los materiales innecesarios con acetato de etilo. La fase acuosa se alcalinizó con carbonato potásico y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar acenaften-1-il-amina (20 g) en forma de aceite rojo.

- 35 (3) Se disolvió acenaften-1-il-amina (20 g, 118 mmol) en etanol (200 ml). Se añadió carbonato potásico (1,7 g, 12 mmol) y yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (38 g) disuelto en agua (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar 1-(acenaften-1-il)-piperidin-4-ona (23 g) en forma de cristales amarillos.

- 40 (4) A una solución de 1-(acenaften-1-il)piperidin-4-ona (12 g, 48 mmol) y 1,2-fenilendiamina (10,8 g, 100 mmol) en THF (100 ml) enfriada a 0°C se añadieron triacetoxi-borohidruro sódico (34 g) y ácido acético (12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y añadió carbonato potásico para neutralización. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar N-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-benceno-1,2-diamina (8,5 g) en forma de cristales amarillos.

- 45 (5) N-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-benceno-1,2-diamina (1 g, 3 mmol) se disolvió en THF (30 ml) y se añadieron trietilamina (1,4 ml, 10 mmol) y 1,1'-tiocarbonildiimidazol (0,63 g, 3,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (1,17 g) como sólido blanco grisáceo.

$^1\text{H-RMN}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta_{\text{TMS}}$ : 1,85 (m, 2H), 2,42-2,55 (m, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,44 (d,  $J=5,6$  Hz, 2H), 4,98 (t,  $J=5,6$  Hz, 1H), 5,19 (m, 1H), 7,15-7,24 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,50-7,63 (m, 4H),

7,68 (m, 1H), 9,62 (brs, 1H)

FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>: 386

Ejemplo 10

(RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-3-metil-2H-benzodiamidazol-2-tiona

- 5 Se disolvió (RS)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzodiamidazol-2-tiona (1 g, 2,6 mmol) en DMF (15 ml) y se añadió hidruro sódico (120 mg, 60%). Se agitó la suspensión a 50°C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió yoduro de metilo (0,4 g, 2,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (1,05 g) en forma de cristales de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H-RMN CDCl<sub>3</sub> δ<sub>TMS</sub>: 1,83 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,51-2,64 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 3,45 (d, J=5,6 Hz, 2H), 4,15 (m, 1H), 5,01 (t, J=5,6 Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,54-7,73 (m, 6H)

- 15 FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>: 400

Ejemplo 11

(R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzodiamidazol-2-ona

- 20 (1) Se enfrió a -30°C (R)-2-metil-CBS-oxazaboro-lidina (50 ml, 1 mol de solución en tolueno) y se añadió un complejo de borano-THF (250 ml, 1 mol de solución en THF). La mezcla se agitó durante 45 min. Se disolvió acenaften-1-ona (40 g, 240 mmol) en diclorometano (500 ml) y se añadió gota a gota la solución. La mezcla se agitó bajo enfriamiento (-30°C) durante 2 h. A continuación, se añadieron bajo enfriamiento con hielo metanol (80 ml) y ácido clorhídrico 1 N (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar (S)-1-acenaftenol (35 g) en forma de cristales de color amarillo pálido.

- 25 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 1,96 (brs, 1H), 3,24 (d, J=17,5 Hz, 1H), 3,80 (dd, J=17,5, 7,5 Hz, 1H), 5,73 (m, 1H), 7,30 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J=6,8 Hz, 1H), 7,53-7,56 (m, 2H), 7,64 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H)

FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>: 171

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,93

- 30 (2) Se enfrió a 0°C una solución de (S)-1-acenaftenol (35 g, 200 mmol) y difenilfosforilazida (66 g, 240 mmol) en tolueno (300 ml) y se añadió DBU (36 g, 240 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tolueno. La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto en bruto se disolvió en un disolvente mixto (220 ml) de THF/agua (10:1) y se añadió trifenilfosfina (40 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y se añadió ácido clorhídrico 1 N (200 ml) al residuo. Los materiales innecesarios se separaron por extracción con acetato de etilo. La fase acuosa se alcalinizó con carbonato potásico y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se añadió ácido clorhídrico/etanol al aceite rojo obtenido para dar hidrocloreuro de (R)-acenaften-1-il-amina (25 g) en forma de cristales amarillos.

- 40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 3,32 (d, J=17,3 Hz, 1H), 3,82 (dd, J=17,3, 7,8 Hz, 1H), 5,20 (m, 1H), 7,40 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J=6,8 Hz, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,73 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,9 (brs, 3H)

FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>: 170

- 45 (3) Se disolvió hidrocloreuro de (R)-acenaften-1-il-amina (25 g) y la mezcla se alcalinizó con carbonato potásico y se extrajo con cloroformo. El extracto se levó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La (R)-acenaften-1-il-amina obtenida (21 g, 124 mmol) se disolvió en etanol (200 ml). Se añadieron carbonato potásico (2,5 g, 18 mmol) y yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (40 g) disuelto en agua (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó en extracto con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol), para dar (R)-1-(acenaften-1-il)-piperidin-4-ona (22 g) como un aceite rojo-amarillo.

- 50 (4) Una solución de (R)-1-(acenaften-1-il)-piperidin-4-ona (12,6 g, 50 mmol) y 1,2-fenilendiamina (10,8 g, 100 mmol) en THF (100 ml) se enfrió a (0°C), y se añadieron a ésta triacetoxi-borohidruro sódico (30 g) y ácido acético (12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se añadió

carbonato potásico para neutralización. La mezcla se extrajo con acetato etílico. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar (R)-N-[1-(acenaften-1-il)-piperidin-4-il]-benceno-1,2-diamina (9 g) en forma de cristales incoloros.

- 5 (5) Se disolvió (R)-N-[1-(acenaften-1-il)-piperidin-4-il]-benceno-1,2-diamina (9 g, 26 mmol) se disolvió en THF (100 ml), y se añadió carbonildiimidazol (5 g, 30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (8,8 g) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 1,74-1,82 (m, 2H), 2,36-2,60 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,42 (d,  $J=15,6$  Hz, 2H), 4,29-4,36 (m, 1H), 4,98 (t,  $J=15,6$  Hz, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,43-7,53 (m, 3H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 9,56 (brs, 1H)

FAB-MS(M+H) $^+$ : 370

- 15  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 52,5^\circ$

Ejemplo 12

(S)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzodiamidazol-2-ona

El compuesto del título se obtuvo en forma de cristales blancos según el ejemplo 11 y utilizando (S)-2-metil-CBS-oxazaboro-lidina (solución en 1 mol de tolueno).

- 20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 1,74-1,82 (m, 2H), 2,36-2,60 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,42 (d,  $J=5,6$  Hz, 2H), 4,29-4,36 (m, 1H), 4,98 (t,  $J=5,6$  Hz, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,43-7,53 (m, 3H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 9,67 (brs, 1H)

FAB-MS(M+H) $^+$ : 370

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52,6^\circ$

- 25 Ejemplo 13

(R)-3-acetil-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzodiamidazol-2-ona

(R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzodiamidazol-2-ona (6,2 g, 16,8 mmol) se disolvió en DMF (60 ml). Se añadió hidruro sódico (0,9 g, 60%) y la suspensión se agitó a 50°C durante 30 min. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cloruro de acetilo (1,5 g, 19 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. Se vertió en agua la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución acuosa saturada en cloruro amónico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (6,3 g) en forma de cristales amarillo pálido.

- 35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 1,68-1,81 (m, 2H), 2,40-2,56 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 7,1-7,31 (m, 4H), 7,45-7,71 (m, 5H), 8,24 (m, 1H)

FAB-MS(M+H) $^+$ : 412

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 40,1^\circ$

Ejemplo 14

(R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-metansulfonil-1,3-dihidro-2H-benzodiamidazol-2-ona

- 40 El compuesto del título se obtuvo en forma de cristales amarillo pálido según el ejemplo 13 y utilizando cloruro de metansulfonilo.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 1,71-1,85 (m, 2H), 2,40-2,58 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 7,1-7,31 (m, 4H), 7,46-7,68 (m, 5H), 8,28 (m, 1H)

FAB-MS(M+H) $^+$ : 448

- 45  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 43,8^\circ$

## Ejemplo 15

(R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzodiamidazol-1-il}acetato de etilo

Se disolvió (R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzodiamidazol-2-ona (2,3 g, 6 mmol) en DMF (20 ml) y se añadió hidruro sódico (300 mg, 60%). La suspensión se agitó a 50°C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió bromoacetato de etilo (1,17 g, 7 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución acuosa saturada en cloruro amónico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (2,6 g) en forma de cristales de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H-RMN CDCl<sub>3</sub> δ<sub>TMS</sub>: =1,26 (t, J=7,1, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,40-2,56 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 4,21 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,99 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,71 (m, 1H)

FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>: 456

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 40,2°

## 15 Ejemplo 16

Ácido (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acético

Se disolvió (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acetato de etilo (2,6 g, 5,8 mmol) en etanol (10 ml), se añadió solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se añadió ácido clorhídrico 1 N para neutralización, y se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (2,4 g) en forma de cristales de color amarillo pálido.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 1,71-1,83 (m, 2H), 2,63-3,10 (m, 5H), 3,30 (m, 1H), 3,58-3,70 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 5,36 (m, 1H), 7,02-7,13 (m, 2H), 7,14 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,52-7,65 (m, 3H), 7,72 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,31 (m, 1H), 12,08 (brs, 1H)

FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>: 428

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 42,5°

## Ejemplo 17

30 Dihidrocloruro de (R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-3-(2-oxo-2-piperazin-1-iletíl)-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona

(1) Se disolvió ácido (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acético (1,28 g, 3 mmol) en DMF (10 ml). Se añadieron Boc-piperazina (0,56 g, 3 mmol), WSC-HCl (0,7 g, 3,6 mmol), HOBt (0,55 g, 2,4 mmol) y trietilamina (0,8 ml, 5,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar un sólido amarillo (1,2 g).

(2) El compuesto mencionado anteriormente se disolvió en ácido clorhídrico 4 N/dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se añadió éter isopropílico al residuo. Se recogieron por filtración los cristales obtenidos para dar el compuesto del título (0,8 g) en forma de cristales amarillos.

40 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>TMS</sub>: 1,76-1,88 (m, 2H), 3,11-3,82 (m, 15H), 3,96 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 5,63 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 3H), 7,46 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,58 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,76-7,84 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 9,58 (brs, 2H), 12,28 (brs, 1H)

FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>: 496

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 42,5°

## 45 Ejemplo 18

(R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzodiamidazol-1-il}-N-metilacetamida

Se disolvió ácido (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il}acético (1 g, 2,3 mmol) en DMF (10 ml). Se añadieron hidrocloreto de metilamina (0,17 g, 2,8 mmol), WSC-HCl (0,53 g, 2,7 mmol), HOBt (0,43 g, 2,8 mmol) y trietilamina (0,7 ml, 5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

15 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se levó con agua y solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol) para dar el compuesto del título (0,7 g) en forma de cristales de color amarillo pálido.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 1,59-1,70 (m, 2H), 2,28-2,48 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 3H), 4,16 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,96 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,65 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 8,08 (m, 1H)

FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>: 441

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 43,2^\circ$

10 Ejemplo 19

(R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzodiamidazol-1-il}-N,N-dimetilacetamida

El compuesto del título se obtuvo en forma de cristales de color amarillo pálido según el ejemplo 18 y utilizando hidrocloreto de dimetilamina.

- 15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 1,76-1,84 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,01 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 6,99-7,07 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,45-7,70 (m, 5H)

FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>: 455

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 39,7^\circ$

Ejemplo 20

(R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzodiamidazol-1-il}acetamida

- 20 Se disolvió ácido (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzodiamidazol-1-il}acético (400 mg, 0,9 mmol) en diclorometano (10 ml). Se añadió cloruro de tionilo (0,2 ml, 2,7 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se añadió amoniaco acuoso (5 ml) al residuo obtenido bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó más bajo enfriamiento con hielo. Los cristales precipitados se recogieron por filtración para dar el compuesto del título (0,22 g) en forma de cristales de color amarillo pálido.

- 25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta_{\text{TMS}}$ : 1,62-1,70 (m, 2H), 2,31-2,51 (m, 4H), 2,61 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,97 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 3H), 7,22-7,33 (m, 3H), 7,45-7,73 (m, 6H)

FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>: 427

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 45^\circ$

30 Ejemplo 1 de formulación: comprimido

compuesto de la presente invención	10,0 mg
lactosa	50,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
celulosa cristalina	29,7 mg
polividona K30	5,0 mg
talco	5,0 mg
estearato de magnesio	0,3 mg
	<hr/>
	120,0 mg

El compuesto de la presente invención, lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina se mezclaron, se amasaron con solución en pasta de polividona K30 y se granuló pasando un tamiz de 20 mesh. Después de secar a 50°C durante 2 h, los gránulos se pasaron a través de un tamiz de 24 mesh, se mezclaron talco y estearato de magnesio y se produjeron comprimidos (120 mg por comprimido) utilizando un machacador que tiene un diámetro de 7 mm.

## Ejemplo de formulación 2: cápsula

compuesto de la presente invención	10,0 mg
lactosa	70,0 mg
almidón de maíz	35,0 mg
polividona K30	2,0 mg
talco	2,7 mg
estearato de magnesio	0,3 mg
	120,0 mg

El compuesto de la presente invención, lactosa, almidón de maíz y celulosa cristalina se mezclaron, se amasaron con solución en pasta de polividona K30 y se granularon pasando un tamiz de 20 mesh. Después de secar a 50°C durante 2 h, los gránulos se pasaron a través de un tamiz de 24 mesh, se mezclaron talco y estearato de magnesio y la mezcla se rellenó en una cápsula dura (nº 4) para dar cápsulas (120 mg).

- 5 Por los resultados de la prueba a continuación se demuestra que el agonista del receptor ORL-1 es útil para prevenir y/o tratar un trastorno del sueño, por ejemplo, un trastorno del sueño del ritmo circadiano tal como los síndromes del jet-lag, un trastorno del sueño por trabajo a turnos o los síndromes de la fase del sueño retrasado.

A continuación, se explicarán mediante ejemplos experimentales las acciones farmacológicas del medicamento de la presente invención.

- 10 Como compuestos de ensayo, se utilizaron los 4 tipos de compuestos siguientes.

Compuesto A: (RS)-8-(acenaften-1-il)-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-ona (sintetizado según el método descrito en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1999, 9, 2343)

Compuesto B: (R)-1-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona (compuesto del Ejemplo 11)

- 15 Compuesto C: (R)-2-[3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzoimidazol-1-il]-N-metilacetamida (compuesto del Ejemplo 18)

Compuesto D: Hidrocloruro de N-(4-amino-2-metilquinolin-6-il)-2-(4-etilfenoximetil)benzamida (sintetizado según el método descrito en JTC-801, *J. Med. Chem.* 2000, 43, 4667)

## Ejemplo experimental 1: ensayo de unión del receptor ORL-1

- 20 Método experimental y medición

Se llevó a cabo el ensayo de enlace de [<sup>3</sup>H]-nociceptina utilizando un producto patrón del receptor preparado a partir de la corteza cerebral de rata. Específicamente se añadieron sucesivamente 50 µl de una solución de la sustancia de ensayo de cada concentración, 900 µl de una solución del producto patrón del receptor y 50 µl de un ligando marcado [<sup>3</sup>H]-nociceptina a un tubo de polipropileno y se sometieron a la reacción a 25°C durante 20 minutos. La solución de reacción se filtró por aspiración con Whatman GF/B y filtro de vidrio en un recogedor de células. El filtro se lavó tres veces con una solución tampón de 50 mmol/l de Tris/ácido clórico enfriada en hielo, y se colocó dentro de un vial de medición. Se añadió ACS-II (2 ml, Amersham Pharmacia Biotech), mezcla de líquido de centelleo, y a continuación se midió la radioactividad utilizando un contador de líquido de centelleo (LSC-5100, ALOKA CO., LTD.). Se utilizó un compuesto A de ensayo del ligando no marcado para obtener la cantidad de enlace no específico. Se calcularon la inhibición del enlace (%) y la constante de inhibición (valor Ki) según las fórmulas de cálculo siguientes.

$$\text{Inhibición de enlace (\%)} = \{1 - (B - N) / (T - N)\} \times 100$$

N: Cantidad de enlace no específico, T: Cantidad de enlace total, B: Cantidad de enlace en presencia de la sustancia de ensayo

$$\text{Constante de inhibición (valor } K_i) = CI_{50} / (1 + L/K_d)$$

- 35  $CI_{50}$ : 50% de la concentración de inhibición, L: Concentración de un ligando marcado,  $K_d$ : Constante de disociación de un ligando marcado



## Resultados y exposición

Como se muestra en la Fig. 1, los compuestos de ensayo A, B, C y D inhibieron el enlace de [<sup>3</sup>H]-nociceptina, en función de una concentración, y los valores de CI<sub>50</sub> fueron 84,2, 72,8, 4,4 y 500 nmol/l, respectivamente. Además, los valores de Ki fueron 10,0, 8,4, 0,51 y 60,6 nmol/l, respectivamente.

- 5 De los resultados anteriores, es evidente que cualquiera de los compuestos de ensayo A, B, C y D presentaba afinidad por un receptor de ORL-1.

## Ejemplo experimental 2: Acción del agonista

## Método experimental y medición

- 10 Se midió la actividad agonista del receptor ORL-1 utilizando células HEK293 que expresaban fuertemente un receptor ORL-1 humano por el índice de actividad inhibitoria para la elevación de AMPc por estimulación con forskolina. En otras palabras, las células que expresan un receptor ORL-1 humano se incubaron durante la noche utilizando una microplaca de 96 pocillos recubierta con colágeno, se descartó la solución de incubación y se añadieron 100 µl de una solución de Krebs-Ringer. A continuación, se añadieron 50 µl de la solución de la sustancia de ensayo de cada concentración y se preincubó a 37°C durante 5 minutos. Además, se añadieron 50 µl de una solución de forskolina (1 µmol/l de una concentración final) y se incubó a 37°C durante 15 minutos. Después de descartar el sobrenadante se añadieron 200 µl de un disolvente celular para obtener una muestra para el ensayo de AMPc en células. La concentración de AMPc en la muestra para el ensayo con AMPc se midió con BIOTRAK (Amersham Pharmacia Biotech), kit para el ensayo con AMPc.

## Resultados y exposición

- 20 Como se muestra en la Fig. 2, los compuestos de ensayo A, B y C inhibieron la producción de AMPc en función de la concentración. Por consiguiente, es evidente que los compuestos de ensayo A, B y C tenían actividad agonista del receptor ORL-1. Por otra parte, el compuesto de ensayo D no inhibió la producción de AMPc aunque presentaba afinidad por un receptor ORL-1. En otras palabras, es evidente que el compuesto de ensayo D era antagonista del receptor ORL-1.

- 25 Ejemplo experimental 3: Cambio de fase del ritmo circadiano por el agonista del receptor ORL-1 en condiciones de oscuridad constante

## Método experimental y medición

- 30 Las ratas que se habían sometido previamente a intervención quirúrgica para implantar el transmisor para la medición de la temperatura corporal y la actividad (TA10TA-F20) en la cavidad peritoneal, se utilizaron en este experimento. Después de un determinado periodo de recuperación, las ratas se colocaron en una caja insonorizada equipada con un panel receptor de señales, y se criaron cada una en condiciones de oscuridad constante. Se midieron automáticamente la temperatura corporal y la actividad de las ratas con un sistema automático de medición por telemetría cada 5 minutos y los resultados de la medición se guardaron en un ordenador. El ritmo de la temperatura corporal estaba indicado por un tiempo representado en el eje horizontal, y los días en el eje vertical y las temperaturas superiores a una temperatura corporal media calculada por el método de los mínimos cuadrados se representaron con una línea negra. Después de confirmar que el ritmo de la temperatura corporal registrado era estable durante 10 días o más durante un periodo constante, se administró por vía intraperitoneal el agonista del receptor ORL-1 cada 3 horas varias veces (CT0, CT3, CT6, CT9, CT12, CT15, CT18 y CT21 (CT: tiempo circadiano); el tiempo de iniciación de la elevación de la temperatura corporal en condiciones de oscuridad constante se situó en CT12, y un día estaba representado como CT0 a CT24), para investigar durante los cambios de fase anuales.

## Resultados y exposición

- 45 La Fig. 3 muestra ejemplos típicos de un cambio de fase de ritmo circadiano cuando los compuestos de ensayo A, B y C se administraban a CT6. Todos los compuestos de ensayo A, B y C, que son receptores de ORL-1, presentaban una acción de avance de fase perceptible cuando se administraban a CT6 o CT9.

Ejemplo experimental 4: Acción antagonista del antagonista del receptor ORL-1 en el avance de fase por el agonista del receptor ORL-1

## Método experimental y medición

- 50 El compuesto de ensayo D como antagonista del receptor ORL-1 se administró por vía oral 1 hora antes de administrar el compuesto de ensayo A o B en las mismas condiciones de oscuridad constantes que en ejemplo experimental 3, para investigar algunos cambios de fase. El compuesto de ensayo A o B se administró por vía intraperitoneal a CT6 cuando se observaba el avance de fase más perceptible en el ejemplo experimental 3.

Resultados y exposición

5 La Fig. 4 muestra los resultados de la acción del compuesto de ensayo D como antagonista del receptor ORL-1, en el avance de fase por los compuestos de ensayo A y B. El avance de fase por el agonista del receptor ORL-1, alguno de los compuestos de ensayo A y B fue antagonizado por la administración previa del compuesto de ensayo D, como antagonista del receptor ORL-1. Por consiguiente, el avance de fase por los compuestos de ensayo A y B se consideró como una reacción por el receptor ORL-1. Además, es evidente que el antagonista del receptor ORL-1 no presentaba ningún cambio de fase por el hecho de que no se observó ningún cambio de fase para el compuesto de ensayo D solo.

Ejemplo experimental 5: Acción del agonista del receptor ORL-1 sobre el rearrastre de un ciclo luz-oscuridad

Método experimental y medición

10 Se criaron las ratas durante 10 días o más con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas (iluminación en un periodo de luz; 150 lux). Después de confirmar que la temperatura corporal registrada cambia de manera estable en un día, el ciclo de luz-oscuridad se avanzó 6 horas avanzando el tiempo de iniciación del periodo de luz 6 horas. Mediante una curva de respuesta de fase obtenida en condiciones de oscuridad constante, se administró la sustancia de ensayo C en el tiempo de administración cuando el agonista del receptor ORL-1 presentaba la mayor parte del efecto de avance de fase, a saber, ZT6 (ZT: sincronizador, el tiempo de iniciación del periodo de luz se fijó en ZT0, y 1 día estaba representado como ZT0 a ZT24), para investigar la influencia del rearrastre.

Resultados y discusión

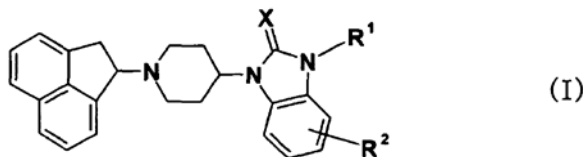
20 La Fig. 5 muestra los resultados del efecto del compuesto de ensayo C sobre el rearrastre después de un avance de 6 horas del ciclo luz-oscuridad. El tiempo necesario para el rearrastre a un nuevo ciclo de luz-oscuridad era de 1 semana o más para el grupo al que se había administrado el vehículo. Sin embargo, el grupo al que se administró el compuesto de ensayo C casi volvió a ser arrastrado a un nuevo ciclo de luz-oscuridad en aproximadamente 3 días después del avance del ciclo luz-oscuridad. En otras palabras, el agonista del receptor ORL-1 presentaba eficacia para un modelo de jet-lag preparado de forma artificial.

**Aplicación industrial**

25 A partir de los experimentos farmacológicos descritos anteriormente, un medicamento que contiene el agonista del receptor ORL-1, es útil para prevenir y/o tratar un trastorno del sueño, por ejemplo, un trastorno del sueño del ritmo circadiano tal como los síndromes del jet-lag, un trastorno del sueño por trabajo a turnos o síndromes de la fase del sueño retrasado.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I)



en donde

- 5 R<sup>1</sup> es
- (1) hidrógeno,
  - (2) alquilo C<sub>1-6</sub>,
  - (3) alquenilo C<sub>2-6</sub>,
  - (4) -C(O)-alquil C<sub>1-6</sub>,
  - 10 (5) -C(O)O-alquil C<sub>1-6</sub>,
  - (6) -C(O)-fenil (el grupo fenilo puede estar sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi o benciloxi),
  - (7) alquil C<sub>1-6</sub>-carboxil,
  - (8) alquil C<sub>1-6</sub>-C(O)-fenil (el grupo fenilo puede estar sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi o benciloxi),
  - 15 (9) alquilC<sub>1-6</sub>-C(O)O-alquil C<sub>1-6</sub>,
  - (10) alquenil C<sub>2-6</sub>-C(O)O-alquil C<sub>1-6</sub>,
  - (11) alquil C<sub>1-6</sub>-O-alquil C<sub>1-6</sub>,
  - (12) alquilC<sub>1-6</sub>-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,
  - (13) -S(O)<sub>2</sub>-alquil C<sub>1-6</sub>,
  - 20 (14) -S(O)<sub>2</sub>-fenil (el grupo fenilo puede estar sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi o benciloxi),
  - (15) alquil C<sub>1-6</sub>-S-alquil C<sub>1-6</sub>,
  - (16) alquil C<sub>1-6</sub>-S(O)-alquil C<sub>1-6</sub>,
  - (17) alquil C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>2</sub>-alquil C<sub>1-6</sub>,
  - (18) alquil C<sub>1-6</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>,
  - 25 (19) fenilo (el grupo fenilo puede estar sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi o benciloxi) o
  - (20) bencilo (el grupo fenilo puede estar sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi o benciloxi),

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi, benciloxi, trifluorometilo, nitro, amino o ciano,

- 30 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden ser iguales o diferentes, y cada uno es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquenilo C<sub>2-6</sub>, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden unirse a un átomo de nitrógeno adyacente para formar un heteroanillo saturado que contiene nitrógeno (el heteroanillo puede estar sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi o benciloxi), y

X es O o S,

una de sus mezclas racémicas, un enantiómero correspondiente a éstas o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 35 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub>-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es hidrógeno) o alquilo C<sub>1-6</sub>-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se unen con un átomo de nitrógeno adyacente para formar un heteroanillo saturado que contiene nitrógeno (el heteroanillo puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, fenoxi o benciloxi)),

R<sup>2</sup> es hidrógeno y

X es O,

una de sus mezclas racémicas, un enantiómero correspondiente a las mismas o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 5 3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> es hidrógeno y X es O, una de sus mezclas racémicas, un enantiómero correspondiente a las mismas o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
4. El compuesto de la reivindicación 1, que es (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-benzimidazol-1-il}-N-metilacetamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 10 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una de sus mezclas racémicas, un enantiómero correspondiente al mismo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para su utilización en el tratamiento de un trastorno del sueño.
6. El compuesto para su utilización en el tratamiento de un trastorno del sueño de la reivindicación 5, en donde el trastorno del sueño es un trastorno de sueño de ritmo circadiano.
- 15 7. El compuesto para su utilización en el tratamiento de un trastorno del sueño de la reivindicación 6, en donde el trastorno del sueño del ritmo circadiano es un síndrome del jet-lag.
8. El compuesto para su utilización en el tratamiento de un trastorno del sueño de la reivindicación 6, en donde el trastorno del sueño del ritmo circadiano es un trastorno del sueño por trabajo a turnos.
- 20 9. El compuesto para su utilización en el tratamiento de un trastorno del sueño de la reivindicación 6, en donde el trastorno del sueño del ritmo circadiano es un síndrome de la fase retrasada del sueño.
10. El compuesto para su utilización en el tratamiento de un trastorno del sueño de la reivindicación 5, en donde el trastorno del sueño es un trastorno del sueño del ritmo circadiano geriátrico.
11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una de sus mezclas racémicas, un enantiómero correspondiente al mismo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde dicha composición es para su uso en el tratamiento de un trastorno del sueño.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde dicha composición es para su uso en la terapia con luz brillante.

FIG. 1

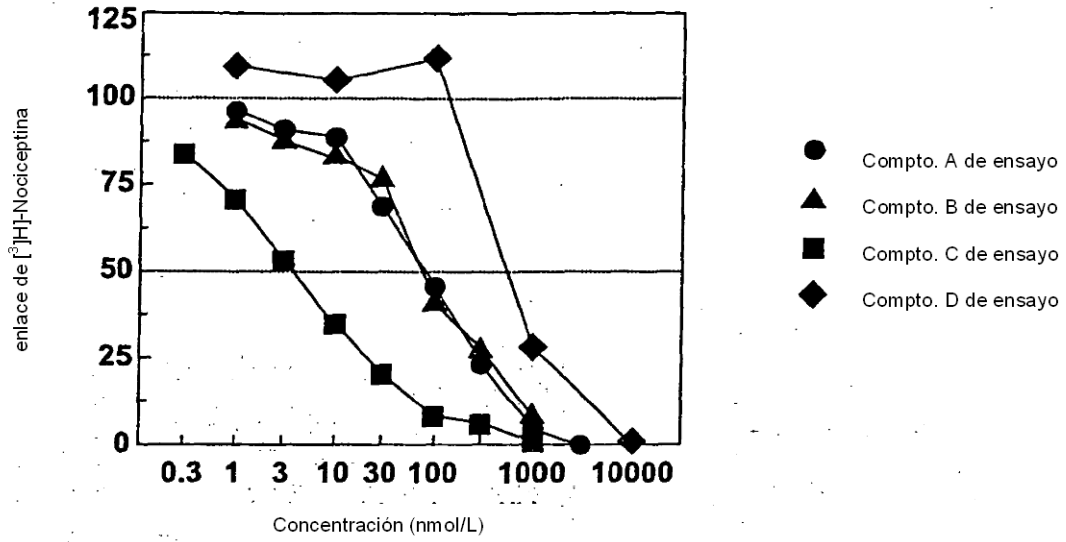
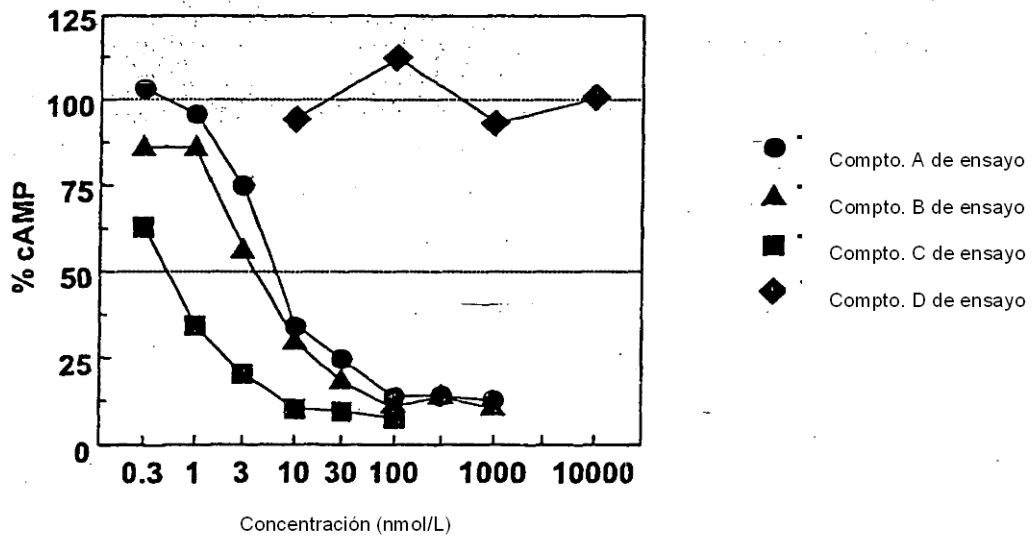
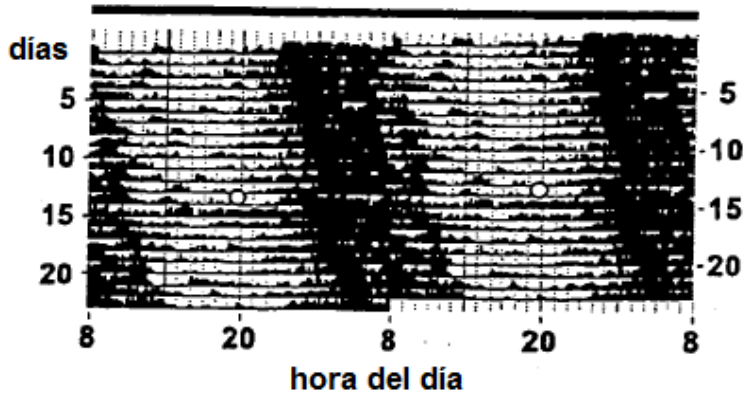


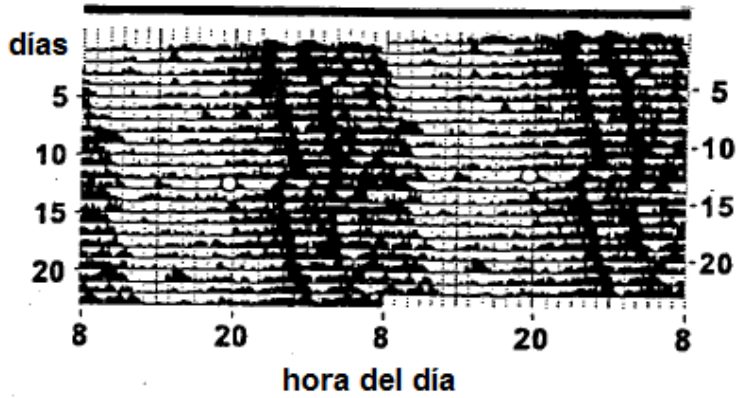
FIG. 2



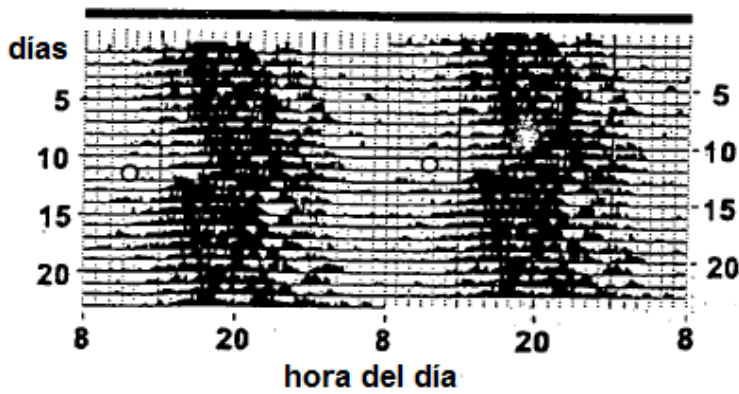
**FIG. 3**



**Compuesto A de ensayo**  
**10 mg/kg, i.p. (CT6)**



**Compuesto B de ensayo**  
**3 mg/kg, i.p. (CT6)**



**Compuesto C de ensayo**  
**3 mg/kg, i.p. (CT6)**

FIG. 4

