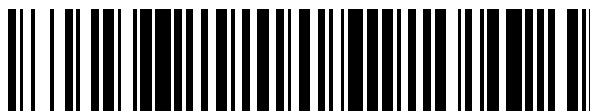


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 288**

51 Int. Cl.:

C07D 263/18 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
C07D 263/56 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2010** **E 10721852 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013** **EP 2430004**

54 Título: **Novedosos derivados de oxazolidinona y su uso como antagonistas del receptor de la orexina**

30 Prioridad:

12.05.2009 WO PCT/IB2009/051949

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.11.2013

73 Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

AISSAOUI, HAMED;
BOSS, CHRISTOPH;
BROTSCHI, CHRISTINE;
GUDE, MARKUS;
SIEGRIST, ROMAIN;
SIFFERLEN, THIERRY y
WILLIAMS, JODI T.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 428 288 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

Novedosos derivados de oxazolidinona y su uso como antagonistas del receptor de la orexina

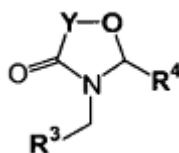
La presente invención se refiere a novedosos derivados de oxazolidinona de fórmula (I) y a su uso como compuestos farmacéuticos. La invención también se refiere a aspectos relacionados que incluyen procedimientos para preparar los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I), y especialmente a su uso como antagonistas del receptor de la orexina.

Las orexinas (orexina A u OX-A y orexina B u OX-B) son neuropéptidos novedosos descubiertos en 1998 por dos grupos de investigación, orexina A es un péptido de 33 aminoácidos y orexina B es un péptido de 28 aminoácidos (Sakurai T. y col., Cell, 1998, 92, 573-585). Las orexinas se producen en neuronas discretas del hipotálamo lateral y se unen a los receptores acoplados a la proteína G (receptores OX₁ y OX₂). El receptor orexina-1 (OX₁) es selectivo para OX-A, y el receptor orexina-2 (OX₂) es capaz de unirse tanto a OX-A como a OX-B. Se ha descubierto que las orexinas estimulan el consumo de alimento en ratas, lo que sugiera un papel físico para estos péptidos como mediadores en el mecanismo de retroalimentación central que regula la conducta alimentaria (Sakurai T. y col., Cell, 1998, 92, 573-585). Por otra parte, también se ha observado que las orexinas regulan estados de sueño y vigilia, abriendo el camino a enfoque terapéuticos potencialmente novedosos tanto para la narcolepsia como para el insomnio, así como para otros trastornos del sueño (Chemelli R.M. y col., Cell, 1999, 98, 437-451). Adicionalmente, se han publicado evidencias tanto in vitro como in vivo de un papel fundamental de la señalización de orexina en el área tegmental ventral en la plasticidad neuronal relevante para la adicción (S. L. Borgland y col. Neuron, 2006, 49, 589-601).

De esta manera, los receptores de orexina pueden tener numerosas implicaciones en patología conocidas en la bibliografía, tales como los trastornos distímicos, del ánimo, psicóticos y de ansiedad; diabetes y trastornos del apetito, gusto, alimentación, o bebida; patologías hipotalámicas; perturbación de los ritmos biológicos y circadianos; perturbaciones del sueño asociadas con enfermedades tales como trastornos neurológicos, dolor neuropático y síndrome de las piernas inquietas; insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos; apnea del sueño; narcolepsia; insomnios de origen desconocido; parasomnias; hipertrofia prostática benigna; todas las demencias y disfunciones cognitivas en población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos; y otras enfermedades relacionadas en general con disfunciones en el sistema de la orexina. El compuesto (2R)-2-[(1S)-6,7-dimetoxi-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-N-metil-2-fenil-acetamida (documento WO2005/118548) está actualmente en desarrollo clínico para el insomnio primario. En ratas, se ha demostrado, por ejemplo, que el compuesto disminuye el estado de alerta, caracterizado por disminuciones tanto en el despertar activo como la locomoción; y a un aumento dependiente de la dosis del tiempo pasado en ambas fases REM y NREM del sueño (F. Jenck y col., Nature Medicine 2007, 13, 150-155). También se ha demostrado que el compuesto potencia la función de la memoria en un modelo de rata (documento WO2007/105177) y también es activo en un modelo de rata del trastorno por estrés post-traumático (documento WO2009/047723).

La presente invención proporciona novedosos derivados de oxazolidinona, que son antagonistas no péptidos de los receptores de orexina humanos. Estos compuestos tienen especialmente un uso potencial en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema de la orexina, especialmente los que comprenden todo tipo de trastornos del sueño, o síndromes relacionados con el estrés, o adicciones (especialmente el uso, abuso, búsqueda y recaídas de sustancias psicoactivas), de disfunciones cognitivas en población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, de trastornos de la comida y la bebida.

1) Un primer aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

Y representa CH₂, CHR¹, o CR¹R²; en la que

- **R¹** y **R²** representan independientemente alquilo (C₁₋₄);

R³ representa **Ar¹** o **Ar³-Z-Ar²*** en el que el asterisco indica el enlace que está unido al resto de la molécula; en la que

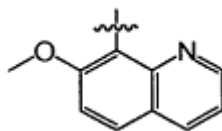
- **Ar¹** representa arilo o heteroarilo, en el que el arilo o heteroarilo está independientemente no sustituido, o monosustituido, disustituido, o trisustituido, en donde los sustituyentes se han seleccionado

independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}), fluoroalcoxi(C_{1-3}), fluoroalquil(C_{1-4})-tio, y cicloalquil (C_{3-6})alcoxi(C_{1-4});

- **Ar²** representa fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros;
 - **Z** representa un enlace, O, o $-CH^2-O-^*$ en donde el asterisco indica el enlace que está unido al **Ar²**;
- 5 • **Ar³**; representa fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros en donde el fenilo o el heteroarilo de 5 a 6 miembros está independiente no sustituido, o monosustituido, disustituido, o trisustituido, en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}), y fluoroalcoxi(C_{1-3}) (especialmente los sustituyentes se seleccionan de alquilo(C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), y fluoroalquilo(C_{1-3})); y
- 10 **R⁴** representa arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está independientemente monosustituido, disustituido, o trisustituido, en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}), fluoroalcoxi(C_{1-3}), hidroxialcoxi(C_{1-4}), y alcoxi(C_{1-4})alcoxi(C_{1-4}); donde, en el caso específico en que dicho arilo o heteroarilo sea un anillo bicíclico, el arilo o heteroarilo también puede estar no sustituido;
- 15 con la excepción de los siguientes compuestos:
- 2-(2-bromofenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxazolidinona (CAS 199939-14-5);
 2-(2-bromofenil)-3-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-4-oxazolidinona (CAS 199939-13-4);
 2-(2-bromofenil)-3-(fenilmetil)-4-oxazolidinona (CAS 199939-09-8); y
 2-(4-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)-metil]-5-metil-4-oxazolidinona (CAS 84711-84-2).

- 20 Los últimos compuestos se conocen de L. Giraud, E. Lacote, P. Renaud; "Preparation of 2-arylbenzaldehyde derivatives via free-radical ipso-substitution of an amidomethyl group" *Helv. Chim. Acta* (1997), 80(7), 2148-2156; y H. Aoyama, M. Sakamoto, K. Kuwabara, K. Yoshida, Y. Omote; "Photochemical reactions of alpha-oxoamides. Norrish type II reactions via zwitterionic intermediates" *J. Am. Chem. Soc.* (1983), 105(7), 1958-64.

- 25 En la presente solicitud de patente, un enlace interrumpido por una línea ondulada muestra el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación es el grupo 7-metoxi-quinolin-8-ilo.



El término "halógeno" significa flúor, cloro, o bromo, preferiblemente flúor o bromo.

- El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término "alquilo(C_{x-y})" (siendo cada uno de x e y un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo(C_{1-4}) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alquilo(C_{1-4}) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Son preferidos metilo y etilo. El más preferido es metilo. Para los sustituyentes R^1 y R^2 , el preferido es metilo. Para el sustituyente R^{15} que representa un grupo alquilo (C_{1-4}), el preferido es etilo, n-propilo y especialmente isopropilo.
- 35 El término "cicloalquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo saturado cíclico que contiene de tres a seis átomos de carbono. El término "cicloalquilo(C_{x-y})" (siendo cada uno de x e y un número entero), se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo(C_{3-6}) contiene de tres a seis átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alquilo(C_{3-6}) son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El preferido es ciclopropilo.
- 40 El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. El término "alcoxi(C_{x-y})" (siendo cada uno de x e y un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C_{1-4}) significa un grupo de fórmula alquil(C_{1-4})-O- en el que el término "alquil(C_{1-4})" tiene el significado dado anteriormente. Los ejemplos de los grupos alcoxi(C_{1-4}) son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. Son preferidos etoxi y especialmente metoxi. Para los sustituyentes de R^4 los ejemplos preferidos son etoxi y metoxi. Para los sustituyentes de Ar^1 que representan un grupo fenilo los ejemplos preferidos son metoxi, etoxi y especialmente isopropoxi.
- 45 El término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno se han sustituido por

fluoruro. El término "fluoroalquilo(C_{x-y})" (siendo cada uno de x e y un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo (C_{1-3}) contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno de los siete átomos de hidrógeno se ha sustituido por fluoruro. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefieren grupos fluoroalquilo(C_1) tal como trifluorometilo. Para el sustituyente R^{15} los ejemplos preferidos son trifluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo (especialmente trifluorometilo, difluorometilo, y 2,2,2-trifluoroetilo).

El término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno se han sustituido por fluoruro. El término "fluoroalcoxi(C_{x-y})" (siendo cada uno de x e y un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxi(C_{1-3}) contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno de los siete átomos de hidrógeno se ha sustituido por fluoruro. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi incluyen trifluorometilo, difluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Son preferidos los grupos (C_1)fluoroalcoxi tales como trifluorometoxi y difluorometoxi.

El término "arilo", solo o en combinación, significa un grupo fenilo o un grupo naftilo. Además, el término arilo comprende anillos de fenilo condensados a un anillo no aromático saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 2 átomos de oxígeno. Los ejemplos de grupos arilo son fenilo, naftilo, indanilo, tetrahidronaftilo, benzo[1,3] dioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, y cremenilo. En una realización secundaria, los ejemplos son fenilo, naftilo, indanilo, benzo[1,3] dioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo. En otra realización secundaria, los ejemplos son fenilo o naftilo, especialmente fenilo. El grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido como se ha definido de manera explícita. el subgrupo en el que los grupos arilo son anillos de fenilo condensados a un anillo no aromático saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 átomos de oxígeno está preferiblemente no sustituido, o monosustituido, o disustituido en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, y halógeno.

Para el sustituyente Ar^1 , los ejemplos particulares de grupos arilo son fenilo, 2-naftilo, 6-metoxi-naftelen-2-ilo, 1-naftilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-cloro-4-difluorofenilo, 4-cloro-2-difluorofenilo, 4-cloro-3-difluorofenilo, 3-cloro-6-difluorofenilo, 2-cloro-4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 2-cloro-3,6-difluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 4-etoxifenilo, 2-etoxifenilo, 4-(*n*-propoxi)fenilo, 4-isopropoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2-difluorometoxi-fenilo, 4-difluorometoxifenilo, 4-trifluorometil-sulfanilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-metil-3-trifluorometilfenilo, 2-metil-5-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo, 2-cloro-5-trifluorometilfenilo, 4-cloro-3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-4-trifluorometoxifenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 4-terc-butoxifenilo, 4-(ciclopropilmetoxi)-fenilo, benzo[1,3] dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo. En una realización secundaria, los ejemplos son 2-naftilo, 4-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-cloro-4-difluorofenilo, 4-cloro-2-difluorofenilo, 4-cloro-3-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-cloro-3,6-difluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 4-etoxifenilo, 4-(*n*-propoxi)fenilo, 4-isopropoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-difluorometoxifenilo, 4-trifluorometil-sulfanil-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-metil-3-trifluorometilfenilo, 2-metil-5-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo, 2-cloro-5-trifluorometilfenilo, 4-cloro-3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-3-cloro-5-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-4-trifluorometoxifenilo, 4-(ciclopropilmetoxi)-fenilo, y benzo[1,3] dioxol-5-ilo.

Para el sustituyente R^4 , los ejemplos particulares de grupos arilo son 2-metoxi-naftalen-1-ilo, 2,6-difluorofenilo, 2-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 2-fluoro-6-metoxifenilo, 2-cloro-6-metoxifenilo, 2-metoxi-6-metilfenilo, 2-metoxi-5-metoxifenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3-cloro-2,6-dimetoxifenilo, 2-cloro-4,6-dimetoxifenilo, 2-fluoro-4,6-dimetoxifenilo, 4-fluoro-2,6-dimetoxifenilo, 2-etoxi-6-metoxifenilo, 2,6-dietoxifenilo, 2-(2-hidroxietoxi)-6-metoxifenilo, 2-(2-hidroxipropoxi)-6-metoxifenilo, 2-(3-hidroxipropoxi)-6-metoxifenilo, 2-(2,3-dihidroxipropoxi)-6-metoxifenilo, 2-(2-metoxietoxi)-6-metoxifenilo, 2,3,6-trimetoxifenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-6-trifluorometilfenilo, 6-metoxi-indan-5-ilo, benzo[1,3] dioxol-4-ilo, 5-metoxi-benzo[1,3]dioxol-4-ilo, 5-bromo-benzo[1,3]dioxol-4-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, y 6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo. En una realización secundaria, los ejemplos son 2-etoxifenilo, 2-fluoro-6-metoxifenilo, 2-cloro-6-metoxifenilo, 2-metoxi-6-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2-etoxi-6-metoxifenilo, 4-fluoro-2,6-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxi-4-metilfenilo, 2-(2-hidroxietoxi)-6-metoxifenilo, 2-metoxi-6-trifluorometilfenilo, 5-metoxi-benzo[1,3]dioxol-4-ilo, y 6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-

5-ilo. En otra realización secundaria, los ejemplos son 2-etoxifenilo, 2-fluoro-6-metoxifenilo, 2-cloro-6-metoxifenilo, 2-metoxi-6-metilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,6-dimetiloxifenilo, 2-etoxi-6-metoxifenilo, y 2-metoxi-6-trifluorometilfenilo.

Para el sustituyente Ar¹, los ejemplos del subgrupo concreto de "anillos de fenilo condensados a un anillo no aromático saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 átomos de oxígeno" son 2,2-difluoro-benzo [1,3]dioxol-5-ilo, benzo[1,3] dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il (especialmente benzo [1,3] dioxol-5-ilo).

Para el sustituyente R⁴, los ejemplos del subgrupo concreto de "anillos de fenilo condensados a un anillo no aromático saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 átomos de oxígeno" son 6-metoxi-indan-5-ilo, benzo[1,3] dioxol-4-ilo, 5-metoxi-benzo[1,3]dioxol-4-ilo, 5-bromo-benzo[1,3]dioxol-4-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, y 6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo (especialmente 5-metoxibenzo[1,3]dioxol-4-ilo, y 6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo).

Para el sustituyente R⁴, los ejemplos del subgrupo concreto de "arilo bicíclico" son naftilo, indanilo, tetrahidronaftilo, benzo[1,3] dioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, cromanilo, y cromenilo (especialmente naftilo, benzo[1,3] dioxolilo, y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) que están no sustituidos o sustituidos tal como se ha definido de forma explícita. Los ejemplos particulares son 2-metoxi-naftalen-1-ilo, 5-metoxi-benzo[1,3]dioxol-4-ilo, y 6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo.

El término "heteroarilo", solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 hasta un máximo de tres heteroátomos independiente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[2,1,3]oxadiazolilo, benzo[2,1,3]tiadiazolilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, pirazolo[1,5-a]pirimidilo, imidazo[1,2-a]piridilo, 1 H-pirrol[3,2-b]piridilo, 1 H-pirrol[2,3-b]piridilo, 4H-furo[3,2-b]pirrolilo, pirrolo[2,1-b]tiazolilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo. En el caso en que el grupo heteroarilo sea un heteroarilo de 5 a 6 miembros como es habitual en los grupos genéricos Ar² y Ar³, los ejemplos concretos son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, y pirazinilo; especialmente pirrolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, y pirazinilo. El grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido como se ha definido de manera explícita.

Para el sustituyente Ar¹, los ejemplos particulares de grupos heteroarilo son fenilo, pirrolilo, piridazinilo, piridinilo, benzo[b]tiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indolilo, benzotriazolilo, quinoxalinilo, y quinolinilo, que puede estar no sustituido o sustituido como se ha definido de manera explícita; especialmente tiofen-2-ilo, 1-metil-pirrol-2-ilo, 6-etoxi-piridazin-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, 2-etoxi-piridin-5-ilo, 5-etoxi-piridin-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, benzo[b]tiofen-5-ilo, benzofuran-2-ilo, 1H-benzimidazol-2-ilo, 1-metil-1H-benzimidazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 1-metil-1H-indol-6-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1-metil-1H-indol-2-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1-metil-1H-benzotriazol-5-ilo, quinoxalin-2-ilo, quinoxalin-6-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-6-ilo, y quinolin-7-ilo (especialmente bencimidazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, y benzotiazol-2-ilo).

Para el sustituyente R⁴, los ejemplos particulares de grupos heteroarilo son fenilo, benzo[d]isoxazolilo, benzoxazolilo, y quinolinilo que puede estar no sustituido o sustituido como se ha definido de manera explícita; especialmente 2,4-dimetoxipiridin-3-ilo, 3,5-dimetoxipiridin-4-ilo, 6-metoxi-3-metil-benzo[d]isoxazol-7-ilo, 6-metoxi-2-metil-benzoxazol-7-ilo, y 7-metoxi-quinolin-8-ilo.

Para el sustituyente R⁴, los ejemplos del subgrupo concreto de "heteroarilo bicíclico" son benzo[d]isoxazolilo, benzoxazolilo, y quinolinilo que puede estar no sustituido o sustituido como se ha definido de manera explícita. Los ejemplos particulares son 6-metoxi-3-metil-benzo[d]isoxazol-7-ilo, 6-metoxi-2-metil-benzoxazol-7-ilo, y 7-metoxi-quinolin-8-ilo.

Para el sustituyente Ar³, los ejemplos del subgrupo concreto de "heteroarilo de 5 a 6 miembros" son pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidilo, piridazinilo, y piridazinilo que puede estar no sustituido o sustituido como se ha definido de manera explícita; notablemente pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, 6-metil-piridazin-3-ilo, y pirazin-2-ilo. Son preferidos (para el sustituyente Ar³, y mutatis mutandis también para el sustituyente R¹⁵) son tiazolilo, piridilo y piridazinilo que puede estar no sustituido o sustituido como se ha definido de manera explícita; notablemente tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 4-metil-piridin-2-ilo, y pirazin-2-ilo; especialmente tiazol-2-ilo, y piridin-2-ilo.

Para el sustituyente Ar² el fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros está preferiblemente sustituido por Z y el resto de la molécula en una disposición para (tal como fenil-1,4-diilo) (para fenilo o heteroarilo de 6 miembros) o en una disposición 1,3 (para heteroarilo de 5 miembros). Un ejemplo particular de Ar² que representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros es piridilo, notablemente piridin-2,5-diilo (donde Z puede estar unido en cualquier posición 2 o 5).

El término "fluoroalquil-tio" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno se han sustituido por fluoruro, estando dicho grupo unido al resto de la molécula mediante un átomo de azufre. El término "fluoroalquil-tio (C_{x-y})" (siendo cada uno de x e y un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquil-tio como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalquil(C_{1-3})-tio contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno de los siete átomos de hidrógeno se ha sustituido por fluoruro. Un ejemplo representativo de un grupo fluoroalquil-tio es trifluorometil-sulfanilo (F_3C-S-).

El término "cicloalquil (C_{3-6})alcoxi-(C_{1-4})" se refiere a un grupo alcoxi-(C_{1-4}) tal como se ha definido anteriormente que contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha sustituido por un grupo cicloalquilo (C_{3-6}) como se ha definido anteriormente. Un ejemplo representativo de grupos cicloalquil (C_{3-6})alcoxi-(C_{1-4}) es ciclopropilmetoxi.

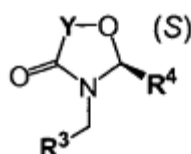
El término "hidroxialcoxi-(C_{1-4})" se refiere a un grupo alcoxi tal como se ha definido anteriormente que contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha sustituido por un hidroxilo. Los ejemplos representativos de grupos hidroxialcoxi-(C_{1-4}) son 2-hidroxio-etoxi y 2-hidroxio-propoxi (notablemente 2-hidroxio-etoxi).

El término "dihidroxialcoxi-(C_{1-4})" se refiere a un grupo alcoxi tal como se ha definido anteriormente que contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el que dos átomos de hidrógeno se ha sustituido por hidroxilo. Un ejemplo representativo de un grupo dihidroxialcoxi-(C_{1-4}) es 2,3-dihidroxio-propoxi.

El término "alcoxi(C_{1-4})alcoxi-(C_{1-4})" se refiere a un grupo alcoxi tal como se ha definido anteriormente que contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha sustituido por un grupo alcoxi (C_{1-4}) como se ha definido anteriormente. Un ejemplo representativo de un grupo alcoxi(C_{1-4})alcoxi-(C_{1-4}) 2-metoxio-etoxi.

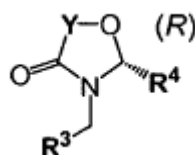
Se presentan a continuación realizaciones adicionales de la invención:

2) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), que son también compuestos de fórmula (I_{E1}) donde el estereocentro en la posición 2 del resto oxazolidinona está en configuración (S) absoluta:



Fórmula (I_{E1})

3) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1), que son también compuestos de fórmula (I_{E2}) donde el estereocentro en la posición 2 del resto oxazolidinona está en configuración (R) absoluta:



Fórmula (I_{E2})

4) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 5), donde Y representa CHR^1 , o CR^1R^2 ; donde cada grupo conforma una realización secundaria particular.

5) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 5), donde Y representa CH_2 .

6) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 4), donde, si está presente, R^1 representa metilo y, si está presente, R^2 representa metilo

7) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 6), donde R^1 representa Ar^1 .

8) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 6), donde R^3 representa Ar^3-Z-Ar^2 en donde el asterisco indica el enlace que está unido al resto de la molécula.

9) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 7), en la que

Ar¹ representa arilo que está no sustituido, o monosustituido, disustituido, o trisustituido (notablemente monosustituido, o disustituido), en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), fluoroalcoxi(C₁₋₃), fluoroalquil(C₁₋₄)-tio, y cicloalquil (C₃₋₆)alcoxi-(C₁₋₄) (notablemente alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalcoxi (C₁₋₃)); o

Ar¹ representa heteroarilo que está no sustituido, o monosustituido, disustituido, o trisustituido (notablemente monosustituido, o disustituido), en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y fluoroalquilo (C₁₋₃) (notablemente alquilo (C₁₋₄)).

10) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 7), en la que

Ar¹ representa arilo que está no sustituido, o monosustituido, disustituido, o trisustituido (notablemente monosustituido, o disustituido), en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, cicloalquil (C₃₋₆)alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalcoxi (C₁₋₃) (notablemente alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalcoxi (C₁₋₃)).

11) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 7), 9) o 10), donde, en el caso que **Ar¹** represente arilo, dicho arilo es

fenilo que está no sustituido, o monosustituido, disustituido, o trisustituido (notablemente monosustituido, o disustituido), en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), fluoroalcoxi(C₁₋₃), fluoroalquil(C₁₋₄)-tio, y cicloalquil (C₃₋₆)alcoxi-(C₁₋₄) (notablemente alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalcoxi (C₁₋₃)); o

naftilo (especialmente 2-naftilo) que está no sustituido, o monosustituido, o disustituido (especialmente no sustituido o monosustituido), en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalcoxi (C₁₋₃) (notablemente alcoxi (C₁₋₄)); o

un anillo de fenilo condensado a un anillo no aromático saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente 1 a 2 átomos de oxígeno (notablemente un indanilo, un benzo[1,3]dioxolilo, un 2,3-dihidrobenzofuranilo, o un grupo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) que está (preferiblemente) no sustituido, o monosustituido, o disustituido en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, y halógeno.

12) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 7), en la que

Ar¹ representa heteroarilo que está no sustituido, o monosustituido, o disustituido, en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y fluoroalquilo (C₁₋₃) (notablemente alquilo (C₁₋₄)).

13) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 6), 8) o 11), donde **Ar²** representa fenilo (notablemente fenil-1,4-diilo).

14) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 6), 8) o 11), donde **Ar²** representa heteroarilo de 5 a 6 miembros (notablemente heteroarilo de 6 miembros).

15) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 6), 8), 11), 13) o 14), donde **Z** representa un O.

16) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 6), 8), 11), 13) o 14), donde **Z** representa un enlace.

17) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 6), 8), 11), o 13) a 16), en la que

Ar³ representa fenilo que está no sustituido, o monosustituido, disustituido, o trisustituido (notablemente no sustituido o monosustituido), en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalcoxi (C₁₋₃) (notablemente **Ar³** representa fenilo no sustituido); o

Ar³ representa heteroarilo de 5 a 6 miembros que está no sustituido, o monosustituido, disustituido, o trisustituido (notablemente no sustituido o monosustituido), en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente los sustituyentes se seleccionan de alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), y fluoroalquilo(C₁₋₃)).

18) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 6), 8), 11), o 13) a 16), en la que

Ar³ representa heteroarilo de 5 a 6 miembros que está no sustituido, o monosustituido, disustituido, o trisustituido (notablemente no sustituido o monosustituido), en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente los sustituyentes se seleccionan de alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), y fluoroalquilo(C₁₋₃)).

19) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 6), 8), 11), o 13) a 16), en la que

Ar³ representa fenilo que está no sustituido, o monosustituido, disustituido, o trisustituido, (notablemente no sustituido o monosustituido) donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalcoxi (C₁₋₃) (notablemente **Ar³** representa fenilo no sustituido).

20) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 6), donde **R³** representa

- fenilo que está monosustituido, o disustituido, donde un sustituyente el alcoxi(C₁₋₄), o fluoroalcoxi (C₁₋₃) en posición 4 de dicho fenilo y el otro (si está presente) se ha seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalcoxi (C₁₋₃) (notablemente halógeno); o

- **Ar³-Z-Ar²*** en donde el asterisco indica el enlace que está unido al resto de la molécula; en la que

- **Ar²** representa fenilo o heteroarilo de 6 miembros que está sustituido por Z y el resto de la molécula está en una disposición para,

- **Z** representa O, y

- **Ar³**; representa fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros en donde el fenilo o el heteroarilo de 5 a 6 miembros está independiente no sustituido o monosustituido, en donde el sustituyente se ha seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalcoxi (C₁₋₃) (notablemente

- **Ar³** representa fenilo no sustituido o heteroarilo de 5 a 6 miembros).

21) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 20), en la que

R⁴ representa arilo que está monosustituido, disustituido, o trisustituido (notablemente monosustituido, o disustituido), en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), fluoroalcoxi(C₁₋₃), hidroxialcoxi(C₁₋₄), y alcoxi(C₁₋₄) alcoxi(C₁₋₄) (especialmente los sustituyentes se seleccionan de alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), fluoroalcoxi(C₁₋₃), e hidroxialcoxi(C₁₋₄)); donde, en el caso específico en que dicho arilo sea un anillo bicíclico, el arilo también puede estar no sustituido; o

R⁴ representa arilo que está monosustituido, disustituido, o trisustituido (notablemente monosustituido, o disustituido), en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), fluoroalcoxi(C₁₋₃), hidroxialcoxi(C₁₋₄), y alcoxi(C₁₋₄) alcoxi(C₁₋₄); especialmente los sustituyentes se seleccionan de alquilo(C₁₋₄), y alcoxi (C₁₋₄)) donde, en el caso específico en que dicho heteroarilo sea un anillo bicíclico, el heteroarilo también puede estar no sustituido.

22) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 21), en la que

R⁴ representa arilo que está monosustituido, disustituido, o trisustituido (notablemente monosustituido, o disustituido), en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), fluoroalcoxi(C₁₋₃), hidroxialcoxi(C₁₋₄), y alcoxi(C₁₋₄) alcoxi(C₁₋₄) (especialmente los sustituyentes se seleccionan de alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), fluoroalcoxi(C₁₋₃), e hidroxialcoxi(C₁₋₄)); donde, en el caso específico en que dicho arilo sea un anillo bicíclico, el arilo también puede estar no sustituido.

23) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 21), en la que

R^4 representa arilo que está monosustituido, disustituido, o trisustituido (notablemente monosustituido, o disustituido), en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}), fluoroalcoxi(C_{1-3}), hidroxialcoxi(C_{1-4}), y alcoxi(C_{1-4})alcoxi(C_{1-4}); especialmente los sustituyentes se seleccionan de alquilo(C_{1-4}), y alcoxi (C_{1-4}) donde, en el caso específico en que dicho heteroarilo sea un anillo bicíclico, el heteroarilo también puede estar no sustituido.

24) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 22), donde, en el caso que R^4 represente arilo, dicho arilo es

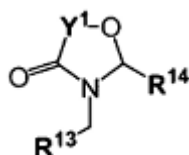
fenilo que está monosustituido, disustituido, o trisustituido (notablemente monosustituido, o disustituido), en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}), fluoroalcoxi(C_{1-3}), hidroxialcoxi(C_{1-4}), y alcoxi (C_{1-4}) alcoxi(C_{1-4}) (especialmente los sustituyentes se seleccionan de alquilo(C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}), fluoroalcoxi(C_{1-3}), e hidroxialcoxi(C_{1-4})); o

naftilo (especialmente 1-naftilo) que está no sustituido, o monosustituido, o disustituido (notablemente monosustituido, en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}), y fluoroalcoxi (C_{1-3}) (notablemente alcoxi (C_{1-4}); o

un anillo de fenilo condensado a un anillo no aromático saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente 1 a 2 átomos de oxígeno (notablemente un 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo) que está no sustituido, o monosustituido, o disustituido (notablemente no sustituido) en donde los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, y halógeno (notablemente metoxi).

25) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 24), donde R^4 está al menos monosustituido, donde dicho sustituyente está unido en la posición orto en el punto de unión de R^4 al resto de la molécula; donde, en el caso que R^4 represente un grupo fenilo, dicho sustituyente se ha seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en alcoxi (C_{1-4}), fluoroalcoxi(C_{1-3}), e hidroxialcoxi (C_{1-4}) (notablemente alcoxi C_{1-4}); y, en el caso que R^4 represente un grupo diferente del fenilo, dicho sustituyente es preferiblemente metoxi.

26) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 1) que son también compuestos de fórmula (II):

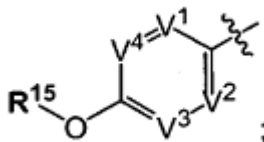


Fórmula (II)

en la que

Y^1 representa CH_2 , $CH(CH_3)$ o $CH(CH_3)_2$;

R^{13} representa

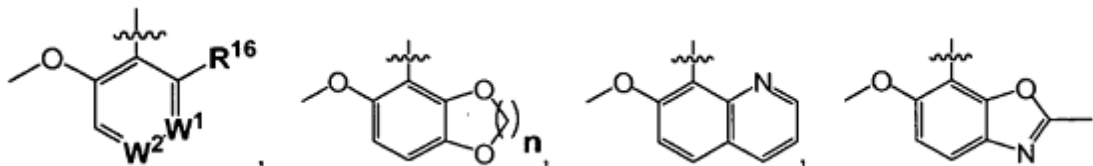


en la que

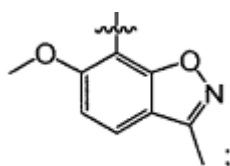
- R^{15} representa alquilo (C_{1-4}) o fluoroalquilo (C_{1-3});
- V^1 , V^2 y V^4 son CH, y V^3 es CR^{17} , donde opcionalmente uno o dos de V^1 , V^2 , V^3 y V^4 , pueden ser también N;
- y R^{17} es hidrógeno o halógeno; o

- **R¹⁵** representa fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde el fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros está independientemente no sustituido, o monosustituido, donde el sustituyente se ha seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalquilo C₍₁₋₃₎ (notablemente donde **R¹⁵** representa fenilo no sustituido o heteroarilo de 5 a 6 miembros); y uno o dos de **V¹**, **V²**, **V³** y **V⁴**, son CH o N y el resto son CH; y

R¹⁴ representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



y



10 en la que

- **W¹** representa CH y **W²** representa **CR¹⁷** o N, o **W¹** representa N y **W²** representa CH;
- **R¹⁶** representa metilo, alcoxi(C₁₋₃), halógeno, fluoroalcoxi(C₁₋₂), o trifluorometilo (notablemente metilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, o trifluorometilo);
- **R¹⁷** representa hidrógeno, metilo o flúor (notablemente hidrógeno); y
- n representa el número entero 1 o 2;

donde las características descritas para los compuestos de fórmula (I), notablemente los descritos en las realizaciones 2) a 5), se aplican mutatis mutandis también a los compuestos de fórmula (II).

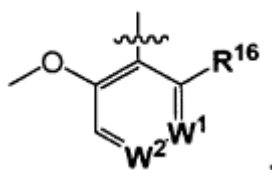
27) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la realización 26) donde,

- **R¹⁵** representa alquilo C₍₁₋₄₎; fluoroalquilo (C₁₋₃);
- **V¹**, **V²** y **V⁴** son CH, y **V³** es **CR¹⁸**, donde opcionalmente uno o dos de **V¹**, **V²**, **V³** y **V⁴**, pueden ser también N; y
- **R¹⁸** es hidrógeno o halógeno.

28) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la realización 26) o 27) donde,

- **R¹⁵** representa fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, donde el fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros está independientemente no sustituido, o monosustituido, donde el sustituyente se ha seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalquilo C₍₁₋₃₎ (notablemente donde **R¹⁵** representa fenilo no sustituido o heteroarilo de 5 a 6 miembros); y
- uno o dos de **V¹**, **V²**, **V³** y **V⁴**, son CH o N y el resto son CH.

29) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 26) a 28); donde, **R¹⁴** representa



en la que

- **W¹** representa CH y **W²** representa **CR¹⁷** o N; o
- **W¹** representa N y **W²** representa CH;

- R^{16} representa metilo, alcoxi(C_{1-3}), halógeno, fluoroalcoxi(C_{1-2}), o trifluorometilo (notablemente metoxi o etoxi);
- R^{17} representa hidrógeno, metilo o flúor (notablemente hidrógeno);

donde cada combinación de W^1 , W^2 , R^{16} y R^{17} representa una realización secundaria particular.

5 30) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la realización 29); donde W^1 representa CH; W^2 representa CR^{17} ; R^{16} representa metoxi, y R^{17} representa hidrógeno, o flúor (notablemente hidrógeno);

31) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 26) a 30); donde, Y^1 representa CH_2 .

10 32) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 26) a 30); donde, Y^1 representa $CH(CH_3)$.

33) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 26) a 30); donde, Y^1 representa $CH(CH_3)_2$.

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de las fórmulas (I) y (II) pueden en este modo presentarse como muestras de estereoisómeros o preferiblemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar de una forma conocida por el experto en la técnica.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, las sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se pretende también significar un solo compuesto, sal, o similar.

20 Debe entenderse que cualquier referencia a los compuestos de las fórmulas (I) y (II) también se refiere a sus sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, tal como sea adecuado y apropiado.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales no tóxicas de adición de ácido o base, orgánico o inorgánico. Se puede citar "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

25 34) Otra realización se refiere a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) seleccionados del grupo que consiste en:

- 30 3-(4-Cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(2-metil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(4-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(3-metoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(3-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(3-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 35 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(4-fluoro-3-metil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-4-fluoro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(2-metil-3-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(2-Cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 40 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(2-Cloro-3,6-difluoro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(4-Cloro-3-fluoro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 45 3-(4-Cloro-2-fluoro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(2-fluoro-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(4-Cloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(2,6-Dicloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 50 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(3-metil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(4-fluoro-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(3,4-Difluoro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(4-metoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(2-metil-5-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 55 3-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(2,4-Dicloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-4-metil-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;

- 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(2-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(3-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 5 3-(3-Cloro-4-fluoro-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(4-Cloro-3-fluoro-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 10 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(2,4,6-trimetil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(2,4-Dicloro-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-4-metil-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(2,6-dimetil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(2-Cloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 15 3-(2,5-Dicloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(4-Difluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 20 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(4-Difluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-3-naftalen-2-ilmetil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-propoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona;
 25 3-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-naftalen-2-ilmetil-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(S)-5-metil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-isopropoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 30 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-Benzotiazol-2-ilmetil-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-Benzotiazol-2-ilmetil-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 3-(4-Ciclopropilmetoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 35 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(S)-5-metil-3-naftalen-2-ilmetil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 3-Benzooxazol-2-ilmetil-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 3-(4-Difluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-oxazolidin-4-ona;
 40 3-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-metoxi-bencil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 (R)-2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5-metil-3-(4-propoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-isopropoxi-bencil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona;
 3-(4-ciclopropilmetoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona;
 45 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-isopropoxi-bencil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-propoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(4-Ciclopropilmetoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-etoxi-bencil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-etoxi-bencil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 50 3-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetil-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2,6-difluoro-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2-metoxi-6-metil-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Cloro-6-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 55 2-(2-Metoxi-6-trifluorometil-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-Bifenil-4-ilmetil-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-trifluorometilsulfanil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(6-fenoxi-piridin-3-ilmetil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(5-fenoxi-piridin-2-ilmetil)-oxazolidin-4-ona;
 60 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-[4-(piridin-2-iloxi)-bencil]-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-[4-(pyrazin-2-iloxi)-bencil]-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-[4-(6-metil-piridazin-3-iloxi)-bencil]-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-[4-(tiazol-2-iloxi)-bencil]-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-[4-(pirimidin-2-iloxi)-bencil]-oxazolidin-4-ona;
 65 2-(2-Isopropoxi-6-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-etoxi-6-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;

2-[2-Metoxi-6-(2-metoxi-etoxil)-fenil]-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona; y
2-[2-(3-Hidroxi-propoxi)-6-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona.

Los compuestos de fórmulas (I) y (II) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar como medicamentos, por ejemplo en forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral.

- 5 La producción de las composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de una forma que sea conocida de cualquier persona experta en la técnica (véase por ejemplo Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]) poniendo los compuestos de fórmulas (I) y (II) descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente combinados con otras sustancias valiosas desde el punto de vista terapéutico, en una forma de administración galénica junto con portadores adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles sólidos o líquidos y, si se desea, con los adyuvantes farmacéuticos habituales.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmulas (I) y (II).

- 15 Para evitar dudas, si los compuestos se han descrito como útiles en la prevención o el tratamiento de determinadas enfermedades, dichos compuestos son también adecuados para su uso en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de dichas enfermedades.

Los compuestos de acuerdo con las fórmulas (I) y (II) son útiles para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con el sistema de la orexina.

- 20 Dichas enfermedades relacionadas con el sistema de la orexina se pueden seleccionar del grupo que consiste en todos los tipos de trastornos del sueño, o síndromes relacionados con el estrés, o adicciones (especialmente el uso, abuso, búsqueda y recaídas de sustancias psicoactivas), de disfunciones cognitivas en población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, de trastornos de la comida y la bebida.

- 25 En una realización secundaria, dichas enfermedades relacionadas con el sistema de la orexina se pueden seleccionar del grupo que consiste en todos los tipos de insomnios, narcolepsia y otros trastornos de somnolencia excesiva, distonías relacionadas con el sueño, síndrome de piernas inquietas, apneas del sueño, síndrome por cambio de huso horario, síndrome por cambio de turno laboral, síndrome de avance o retraso en la fase de sueño o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos (notablemente todos los tipos de insomnios, especialmente el insomnio primario).

- 30 En otra realización secundaria, dichas enfermedades relacionadas con el sistema de la orexina se pueden seleccionar del grupo que consiste en todas disfunciones cognitivas que comprenden déficits en todos los tipos de funciones de la atención, aprendizaje y memoria que se produzcan de forma tanto transitoria como crónica en la población normal, saludable, joven, adulta o en envejecimiento, y también que se producen de forma tanto transitoria como crónica en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares o inmunes.

- 35 En otra realización secundaria, dichas enfermedades relacionadas con el sistema de la orexina se pueden seleccionar del grupo que consiste en trastornos de la alimentación que comprenden disfunción metabólica; control no regulado del apetito; obesidad compulsiva; emetobulimia o anorexia nerviosa.

- 40 En otra realización secundaria, dichas enfermedades relacionadas con el sistema de la orexina se pueden seleccionar del grupo que consiste en todos los tipos de adicciones (especialmente el uso, abuso, búsqueda y recaídas de sustancias psicoactivas), que comprende todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas y sus componentes de tolerancia y dependencia relativas.

- 45 Los trastornos de la alimentación se pueden definir como los comprendidos por la disfunción metabólica; control no regulado del apetito; obesidad compulsiva; emetobulimia o anorexia nerviosa. La ingesta modificada desde el punto de vista patológico puede dar como resultado una perturbación en el apetito (atracción o aversión por el alimento); alteración en el equilibrio energético (ingesta comparada con gasto); percepción alterada de la calidad alimenticia (elevado contenido en grasa o carbohidratos, elevada apetencia); perturbación en la disponibilidad alimenticia (dieta sin restricciones o de privación) o perturbación en el equilibrio hídrico. Los trastornos de la bebida incluyen polidipsias en trastornos psiquiátricos y todo el resto de tipos de ingesta excesiva de fluidos.

- 50 Los trastornos del sueño incluyen todo tipo de parasomnias, insomnios, narcolepsia y otros trastornos de somnolencia excesiva, distonías relacionadas con el sueño; síndrome de piernas inquietas; apneas del sueño; síndrome por cambio de huso horario; síndrome por cambio de turno laboral, síndrome de avance o retraso en la fase de sueño o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos.

- 55 Los insomnios se pueden definir como los comprendidos en los trastornos del sueño relacionados con el envejecimiento; tratamiento intermitente del insomnio crónico; insomnio transitorio situacional (nuevo entorno, ruido) o insomnio a corto plazo debido a estrés; pena; dolor o enfermedad. El insomnio incluye también síndromes

relacionados en el estrés incluidos los trastornos por estrés post-traumático así como otros tipos y subtipos de trastornos de ansiedad tales como la ansiedad generalizada,, trastorno obsesivo compulsivo, ataques de pánico y todos los tipos de ansiedad y evitación motivadas en fobias.

5 Las adicciones se pueden definir como la adición a uno o más estímulos con recompensa, notablemente a un estímulo con recompensa. Dicho estímulo con recompensa puede ser de origen tanto natural como sintético. El uso, abuso, búsqueda y recaídas de sustancias psicoactivas definen todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas y sus componentes de tolerancia y dependencia relativas.

10 Las disfunciones cognitivas incluyen déficits en todos los tipos de funciones de la atención, aprendizaje y memoria que se produzcan de forma tanto transitoria como crónica en la población normal, saludable, joven, adulta o en envejecimiento, y también que se producen de forma tanto transitoria como crónica en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares o inmunes.

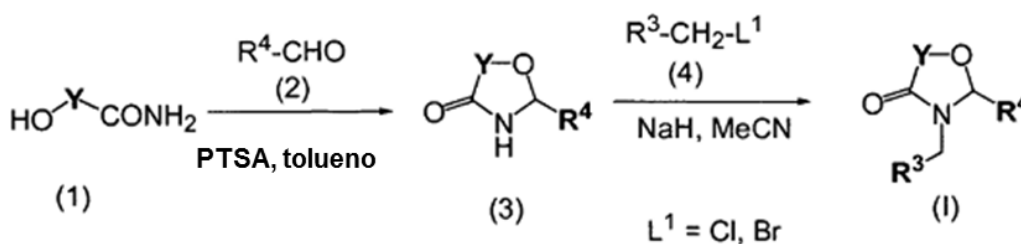
Además, cualesquiera características descritas en la presente invención para los compuestos de fórmula (I) (ya sea para los propios compuestos, sus sales, las composiciones que contienen sus compuestos o sales, los usos de los compuestos o sales, etc.) se aplican mutatis mutandis a los compuestos de fórmula (I_{E1}), fórmula (I_{E2}), y fórmula (II).

15 Preparación de los compuestos de fórmula (I):

Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con la secuencia general de reacciones detalladas en los esquemas siguientes en los que Y, R¹, R², R³, R⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, y R¹⁸ son como se han definido para la fórmula (I) o (II)., Otras abreviaturas que se utilizan en el presente documento se definen de manera explícita, o bien se definen en la sección experimental. En algunas instancias, los grupos genéricos Y, R¹, R², R³, R⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, y R¹⁸ pueden ser incompatibles con el ensamblaje ilustrado en los esquemas siguientes, y también requerirán el uso de grupos protectores (GP). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los fines de esta descripción, se asumirá que estos grupos necesarios se han insertado según necesidad. Los compuestos obtenidos también se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una forma conocida por sí misma.

Por lo general, todas las transformaciones químicas se pueden llevar a cabo de acuerdo con metodologías normalizadas bien conocidas descritas en la bibliografía o tal como se describen en los procedimientos siguientes.

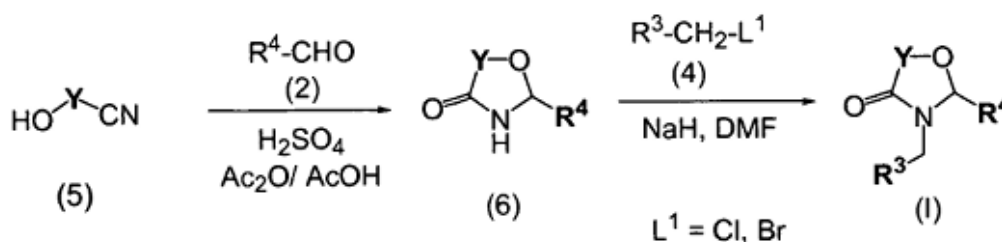
30 Los derivados de oxazolidin-4-ona (Y es CH₂ o CHR¹) de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el esquema 1.



Esquema 1: preparación de compuestos de fórmula (I) en los que Y es CH₂ o CHR¹

35 La condensación de una amida (1) con un aldehído (2) en presencia de un ácido tal como PTSA en un aparato Dean-Stark y un disolvente tal como tolueno proporciona los derivados de oxazolidin-4-ona (3). La alquilación con un haluro (4) en presencia de una base fuerte tal como NaH en un disolvente aprótico tal como DMF proporciona los compuestos finales de fórmula (I).

Los derivados de oxazolidin-4-ona (Y es CHR¹R²) de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el esquema 2.



Esquema 2: preparación de compuestos de fórmula (I) en los que Y es CR¹R²

Alternativamente, la condensación de cianhidrina (5) con un aldehído (2) en presencia de un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico en una mezcla de Ac_2O y AcOH proporciona por ejemplo derivados de 5,5'-dimetil-oxazolidin-4-ona (6) (Stambach J.-P. y col, *Heterocycles*, 1997, 45, 9, 1825-1831). La alquilación con un haluro (4) en presencia de una base fuerte tal como NaH en un disolvente aprótico tal como DMF proporciona los compuestos de fórmula (I).

- 5 Los haluros de fórmula $\text{R}^3\text{-CH}_2\text{-L}^1$ y los aldehídos de fórmula $\text{R}^4\text{-CHO}$ están comercialmente disponibles, son bien conocidos en la técnica, o se pueden disponer fácilmente a partir de precursores comercialmente disponibles. Los procedimientos para transformar los grupos funcionales precursores en dichos haluros o aldehídos requeridos, tales como la reducción de ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, nitrilos; oxidación de alcoholes; transformación en haluros o alcoholes activados equivalentes (por ejemplo metano-tolueno-/sulfonatos); o la metalación/formilación secuencial de haluros aromáticos son bien conocidos en la técnica (bibliografía de precursores de grupos que contienen heteroarilo: véase por ejemplo T. Eicher, S. Hauptmann "The chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications", 2ª Edición 2003, Wiley, ISBN 978-3-527-30720-3; A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven (Eds.) "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II" 1996, Elsevier, ISBN 0-08-042072-9).

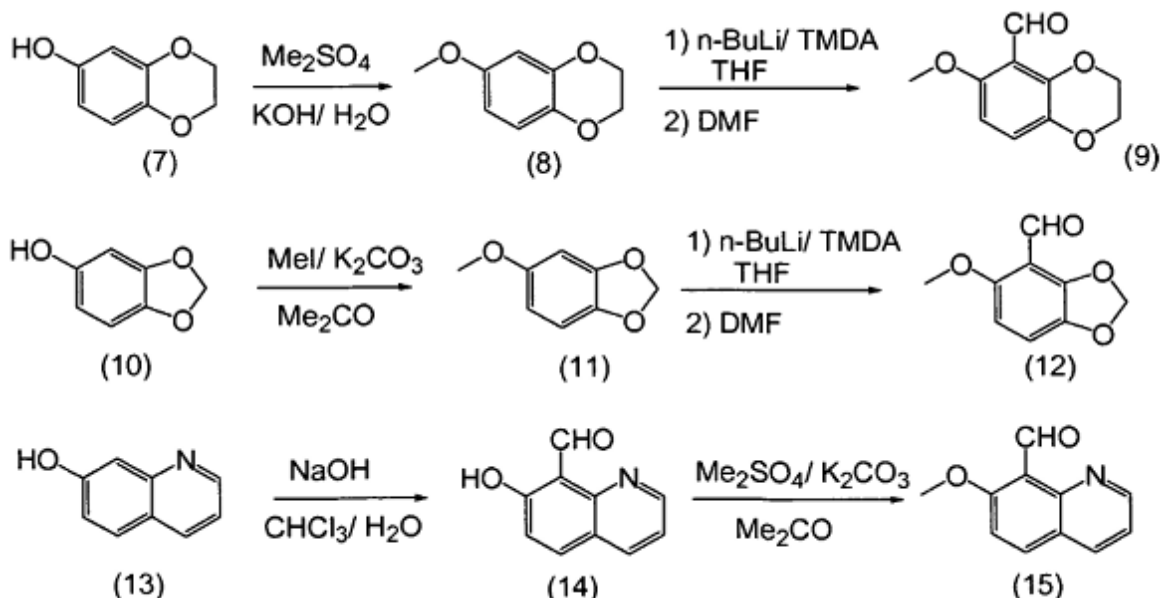
- 15 En algunos casos, los sustituyentes también se pueden introducir en una etapa final sobre una molécula precursora adecuada (por ejemplo, fenólica). El grupo hidroxilo de dicho precursor fenólico se puede alquilar mediante procedimientos normalizados, o bien se puede arilar mediante procedimientos normalizados, como la reacción de Ullmann con derivados de haluro de fórmula $\text{Ar}^3\text{-L}^1$ en presencia de CuCl , 2,2,6,6-tetrametil-heptano-3,5-diona y una base tal como Cs_2CO_3 en un disolvente aprótico tal como NMP (documento W02006/0173049).

La síntesis de aldehídos particulares de fórmula $\text{R}^4\text{-CHO}$ se describe en los siguientes esquemas 3 a 6.

- 20 La metilación del 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol (7) comercial con sulfato de dimetilo proporciona 6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (8) (Guillaumet G. y col. *Eur. J. Med. Chem.* 1990, 25, 1, 45-51). La formulación con $n\text{-BuLi}$ / DMF en presencia de TMDA en un disolvente aprótico tal como THF da como resultado el aldehído (9) (Guillaumet G. y col. *J. Heterocyclic Chem.* 1989, 26, 1, 193-197).

- 25 La metilación del benzo[1,3]dioxol-5-ol (10) comercial en presencia de una base tal como K_2CO_3 en un disolvente aprótico tal como acetona da como resultado 5-metoxi-benzo[1,3]dioxol (11) (Schuda P.F. y col, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 10, 1972-1979). La formulación con $n\text{-BuLi}$ / DMF en presencia de TMDA en un disolvente aprótico tal como THF da como resultado el aldehído (12) (Guillaumet G. y col. *J. Heterocyclic Chem.* 1989, 26, 1, 193-197).

- 30 La reacción de Riemer-Tiemann con CHCl_3 en NaOH acuoso de la 7-hidroxiquinolina (13) comercial proporciona el aldehído (14). La metilación con sulfato de dimetilo da como resultado 7-metoxi-quinolina-8-carbaldeído (15) (documento de los Estados Unidos nº 4.342.771).

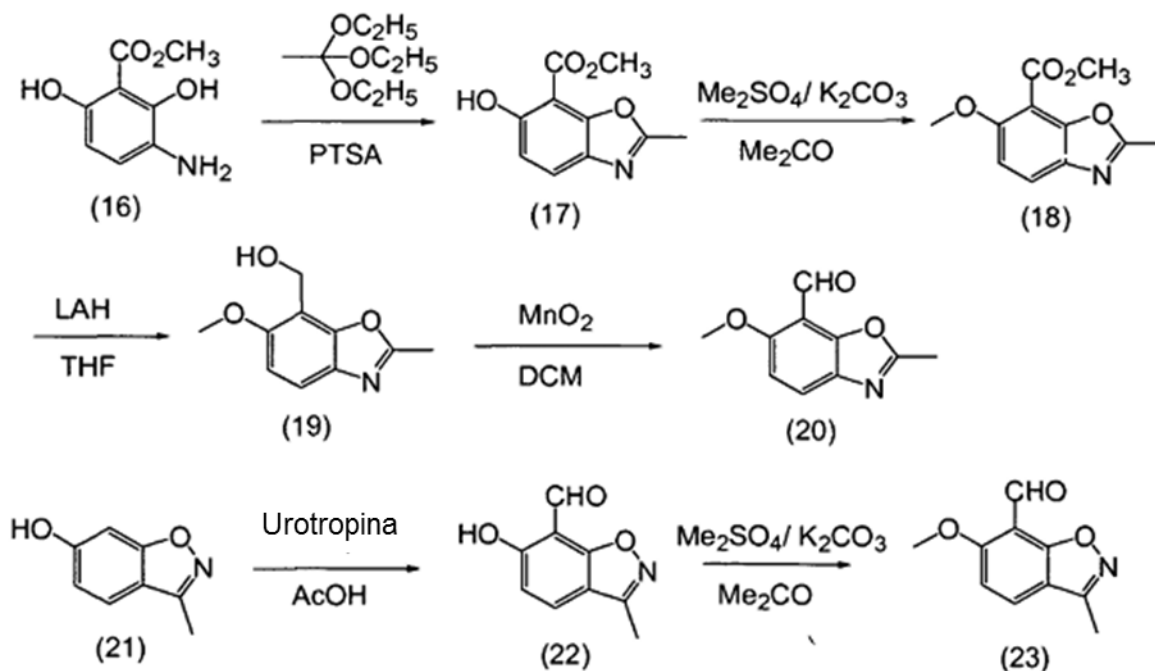


Esquema 3: preparación de 6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-5-carbaldeído (9), 5-metoxi-benzo[1,3]dioxol-4-carbaldeído (12), y 7-metoxi-quinolina-8-carbaldeído (15)

- 35 Los derivados aldehídicos de benzooxazol y de benzo[d]isoxazol de fórmula $\text{R}^4\text{-CHO}$ se pueden sintetizar, por ejemplo, de acuerdo con el esquema 4.

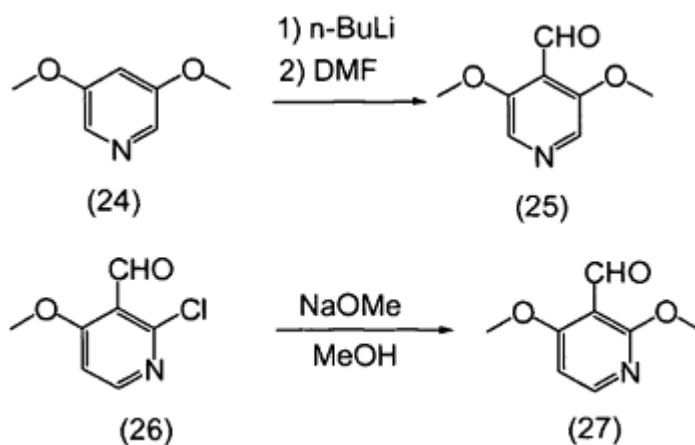
La reacción el éster metílico del ácido 3-amino-2,6-dihibenzoico (16) comercial con ortoacetato de trietilo en presencia de PTSA proporciona el éster (17) (documento W02006/069155). La metilación con sulfato de dimetilo en presencia de una base tal como K_2CO_3 en un disolvente aprótico tal como acetona da como resultado el compuesto (18). La reducción con LAH en un disolvente aprótico tal como THF proporciona el alcohol (19) que se puede oxidar con MnO_2 en DCM para dar el 6-metoxi-2-metil-benzooxazol-7-carbaldehído (20).

La formulación de Duff del 3-metil-benzo[d]isoxazol-6-ol (21) con urotropina in AcOH (Elkasaby M.A. y col., Indian Journal of Chemistry 1980, 198(7), 571-575) proporciona el aldehído (22) (Kumari S.S. y col Indian Journal of Chemistry 1986, 258(8), 870-871). La metilación con sulfato de dimetilo da como resultado 6-metoxi-3-metil-benzo[d]isoxazol-7-carbaldehído (23).



Esquema 4: preparación de 6-metoxi-2-metil-benzooxazol-7-carbaldehído (20) y 6-metoxi-3-metil-benzo[d]isoxazol-7-carbaldehído (23)

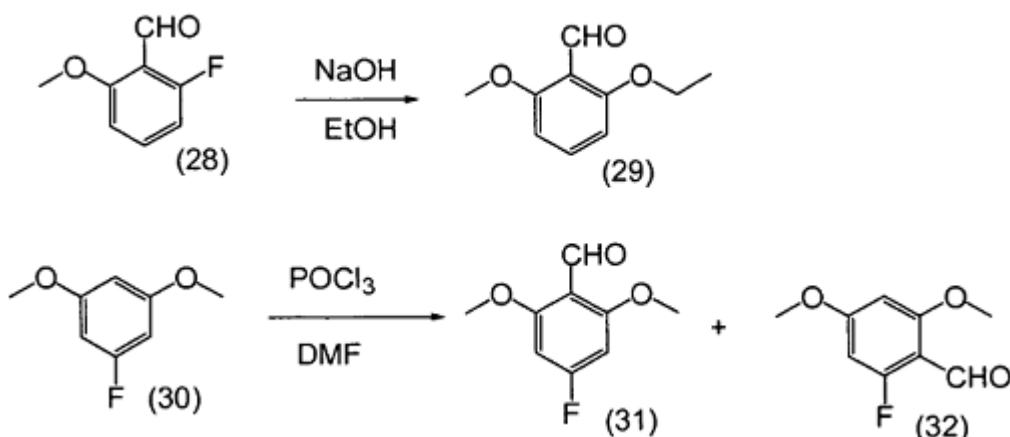
Se describen a continuación otros procedimientos sintéticos para los aldehídos R^4-CHO para los ejemplos específicos mostrados en los esquemas 5 y 6.



Esquema 5: preparación de 3,5-dimetoxi-piridina-4-carbaldehído (25) y 2,4-dimetoxi-piridina-3-carbaldehído (27)

La formulación con $n-BuLi$ en DMF en un disolvente aprótico tal como THF de la 3,5-dimetoxipiridina (21) comercial da como resultado el 3,5-dimetoxi-piridina-4-carbaldehído (22) (patente de los Estados Unidos nº 6.555.557).

La reacción del 2-cloro-4-metoxi-piridina-3-carbaldehído (23) comercial con NaOMe en MeOH da como resultado el 2,4-dimetoxi-piridina-3-carbaldehído (24).



Esquema 6: preparación de 2-etoxy-6-metoxi-benzaldehído (29) y 4-fluoro-2,6-dimetoxi-benzaldehído

- 5 La reacción del 2-fluoro-6-metoxi-benzaldehído (28) comercial con NaOH en EtOH da como resultado el aldehído (29) (patente de los Estados Unidos nº 4.367.234).

La reacción de Vilsmeier-Haack con POCl₃ en DMF seco del 1-fluoro-3,5-dimetoxibenceno (30) comercialmente proporciona una mezcla del aldehído (31) y el aldehído (32) con una relación de aproximadamente 1/9 (Stanjeck V. y col. Helvetica Chimica Acta 1998, 81, 9, 1596-1607). Cuando los compuestos de fórmula (I) o (II) se obtengan en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros se pueden separar con procedimientos conocidos del experto en la técnica: por ejemplo, mediante la formación y separación de sales diastereoméricas o mediante HPLC en una fase estacionaria quiral tal como la columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 µm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 µm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 µm) o una columna AD-H (5 µm). Las condiciones típicas de una HPLC quiral son una mezcla isocrática del eluyente A (EtOH), en presencia o ausencia de una amina tal como trietilamina, dietilamina) y del eluyente B (hexano), a un caudal de 0,8 a 150 ml/min.

Sección experimental

Abreviaturas (tal como se usan en el presente documento):

	Ac	acetilo (como en Ac ₂ O = anhídrido de ácido acético; AcOH = ácido acético)
	aq.	acuoso
20	Bn	bencilo
	BSA	albúmina de suero bovino
	CHO	ovario de hámster chino
	conc.	concentrado
	d	día(s)
25	DCM	diclorometano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	eq	equivalente(s)
	ES	pulverización de electrones éter dietil éter
	EtOAc	acetato de etilo
30	FC	cromatografía instantánea en gel de sílice
	FCS	suero de feto de ternera
	FLIPR	lector de placas mediante formación de imagen de fluorescencia h hora(s)
	H	hora(s)
	HBSS	disolución de sales equilibrada de Hank
35	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-piperazina-1-etanosulfónico
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	LAH	hidruro de aluminio y litio
	LC	cromatografía líquida
	M	molar(idad)
40	Me	metil
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
45	MS	espectroscopía de masas

(continuación)

	MW	microondas
	n-BuLi	n-butil litio
5	NMP	1-metil-2-pirrolidona
	prep.	preparativa
	PTSA	ácido (para-) p-toluenosulfónico
	RT	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	t _R	tiempo de retención
10	TBS	terc-Butildimetilsililo
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TMDA	N,N,N',N'-tetrametiletetilendiamina

I-Química

15 Todas las temperaturas se han indicado en °C. Los compuestos se caracterizaron mediante LC-MS (Finnigan Navigator con una bomba binaria HP 1100 y DAD, columna: 4,6 x 50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 µm, 120 Å, usando dos condiciones,

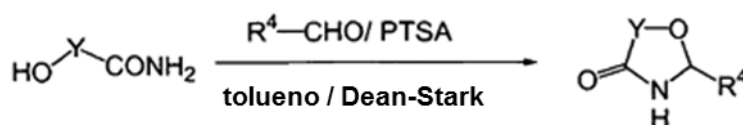
básica: eluyente A: MeCN, eluyente B: NH₃ conc. en agua (1.0 ml/ml), 5% a 95% de CH₃CN;

20 ácida: eluyente A MeCN, eluyente B: TFA en agua (0,4 mUI), 5% a 95% de CH₃CN, el t_R se da en min; mediante TLC (lector de placas TLC de Merck, gel de sílice 60 F254); o mediante el punto de fusión. Los compuestos se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice o mediante HPLC preparativa (columna: X-terra RP18, 50 x 19 mm, 5 µm, gradiente: 10-95% de MeCN en agua que contiene ácido fórmico al 0,5%).

25 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos activos farmacéuticos de la invención, pero sin limitar el ámbito de la misma. Todos los compuestos de ejemplo fueron sintetizados de forma racémica o como epímeros sin control del estereocentro en la posición 2 del resto de la oxazolidinona.

A.1 Síntesis de derivados de oxazolidin-4-ona**A.1.1 Síntesis de derivados de 2-aril-oxazolidin-4-ona**

(Y = CH₂ o CHR¹) (procedimiento general)



30 Una mezcla del respectivo derivado de aldehído R⁴-CHO (1,1 eq), la respectiva amida (1,0 eq), y PTSA (0,01 eq) en tolueno seco 60 ml/20 mmol) se agitó a temperatura de reflujo en un equipo a Dean-Stark durante 12 h. Tras eliminación del tolueno, el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío para dar un aceite bruto. FC (EtOAc) proporciona el derivado deseado de 4-aril-oxazolidin-4-ona.

2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona

preparada por reacción de 2,6-dimetoxibenzaldehído con glicolamida; LC-MS: t_R = 0,41 min; [M+H]⁺ = 224,31.

2-(2-Etoxifenil)-oxazolidin-4-ona

preparada por reacción de 2-etoxibenzaldehído con glicolamida; LC-MS: t_R = 0,75 min; [M+H]⁺ = 207,97.

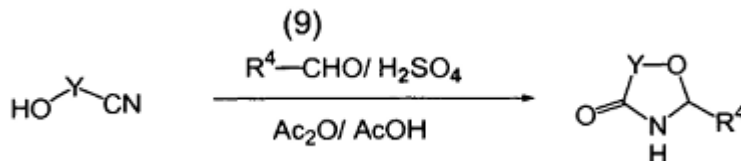
2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(S)-5-metil-oxazolidin-4-ona

40 preparada por la reacción de 2,6-dimetoxibenzaldehído con (S)-(-)-2-hidroxipropionamida; LC-MS: t_R = 0,45 min; [M+H]⁺ = 238,28.

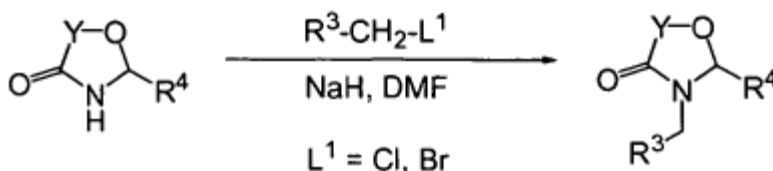
2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona

preparada por la reacción de 2,6-dimetoxibenzaldehído con (R)-(-)-2-lactamida; LC-MS: t_R = 0,45 min; [M+H]⁺ = 238,21.

45

A.1.2 Síntesis de derivados de 2-aril-oxazolidin-4-ona (Y = CR¹R²)**2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona**

A una mezcla de acetona y cianhidrina (851 mg), y 2,6-dimetoxibenzaldehído (1,58 g) en AcOH (10 ml) se añadió gota a gota a 10 °C H₂SO₄ (1 ml) y Ac₂O (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 40 min y a continuación a 10 min a RT. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo machacado y se extrajo tres veces con éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ aq. al 10%, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite crudo. FC (EtOAc) proporcionó el compuesto del título como un aceite color marrón (1,3 g, 52%). LC-MS: t_R = 0,47 min; [M+H]⁺ = 252,25.

A.2 Preparación de los ejemplos (procedimiento A)

A una disolución enfriada (0 °C) del respectivo derivado de oxazolidin-4-ona 2-sustituida (1,0 eq) en DMF (1 mU 0,1 mmol) se añadió NaH (50% en aceite mineral) (2 eq). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 30 min bajo atmósfera inerte. A continuación se añadió el haluro respectivo (1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 h y a continuación durante 12 h a RT. El producto se purificó directamente mediante HPLC prep. para proporcionar los compuestos finales.

Los ejemplos proporcionados en la tabla 1 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento A anterior:

Tabla 1

Ejemplo	Nombre	[M+H] ⁺	t _R
1	3-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(2-etoxifenil)-oxazolidin-4-ona	399,97	1,11
2	2-(2-etoxi-fenil)-3-(2-metil-bencil)-oxazolidin-4-ona	311,96	0,98
3	2-(2-etoxi-fenil)-3-(4-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona	365,97	1,09
4	2-(2-etoxi-fenil)-3-(3-metoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	327,98	0,95
5	2-(2-etoxi-fenil)-3-(3-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona	366,01	1,08
6	2-(2-etoxi-fenil)-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	381,97	1,09
7	2-(2-etoxi-fenil)-3-(3-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	382,02	1,09
8	2-(2-etoxi-fenil)-3-(4-fluoro-3-metil-bencil)-oxazolidin-4-ona	329,97	1
9	3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona	349,96	1,07
10	3-(3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona	417,9	1,13
11	2-(2-etoxi-fenil)-3-(2-metil-3-trifluorometilbencil)oxazolidin-4-ona	380,04	1,11
12	3-(2-cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(2-etoxifenil)-oxazolidin-4-ona	399,96	1,12
13	2-(2-etoxi-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometilbencil)-oxazolidin-4-ona	384	1,09
14	2-(2-etoxi-fenil)-3-(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)-oxazolidin-4-ona	384	1,09
15	2-(2-etoxi-fenil)-3-(3-fluoro-4-trifluorometilbencil)-oxazolidin-4-ona	384	1,1
16	3-(2-cloro-3,6-difluoro-bencil)-2-(2-etoxifenil)-oxazolidin-4-ona	367,96	1,07

(continuación)

Ejemplo	Nombre	[M+H] ⁺	t _R
17	3-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona	349,95	1,08
18	3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2-etoxifenil)-oxazolidin-4-ona	415,95	1,12
19	3-(4-cloro-2-fluoro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona	349,94	1,08
20	2-(2-etoxi-fenil)-3-(2-fluoro-bencil)-oxazolidin-4-ona	315,97	1,04
21	3-(4-cloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona	331,94	1,07
22	2-(2-etoxi-fenil)-3-(2-fluoro-4-trifluorometilbencil)-oxazolidin-4-ona	384,02	1,1
23	3-(2,6-Dicloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona	365,93	1,09
24	2-(2-etoxi-fenil)-3-(3-metil-bencil)-oxazolidin-4-ona	311,96	0,99
25	2-(2-etoxi-fenil)-3-(4-fluoro-bencil)-oxazolidin-4-ona	315,98	0,97
26	3-(3,4-Difluoro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona	333,97	1,05
27	2-(2-etoxi-fenil)-3-(4-metoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	327,99	0,96
28	2-(2-etoxi-fenil)-3-(5-metil-2-trifluorometilbencil)-oxazolidin-4-ona	380,02	1,11
29	3-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona	365,93	1,1
30	3-(2,4-Dicloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona	365,95	1,11
31	3-(3-cloro-4-metil-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona	345,95	1,09
32	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-trifluorometilbencil)-oxazolidin-4-ona	381,99	1,06
33	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(2-trifluorometoxibencil)-oxazolidin-4-ona	397,97	1,07
34	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-trifluorometoxibencil)-oxazolidin-4-ona	397,97	1,07
35	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(3-trifluorometoxibencil)-oxazolidin-4-ona	397,97	1,07
36	3-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-2-(2,6-dimetoxifenil)-oxazolidin-4-ona	365,95	1,05
37	3-(3-cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona	433,90	1,10
38	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona	400,02	1,06
39	3-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-2-(2,6-dimetoxifenil)-oxazolidin-4-ona	365,96	1,05
40	3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona	431,91	1,1
41	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(2,4,6-trimetilbencil)-oxazolidin-4-ona	356,04	1,01
42	3-(2,4-Dicloro-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona	381,91	1,01
43	3-(3-cloro-4-metil-bencil)-2-(2,6-dimetoxifenil)-oxazolidin-4-ona	341,99	1,05
44	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(2,6-dimetil-bencil)-oxazolidin-4-ona	341,94	1,16
45	3-(2-cloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona	331,92	1,06
46	3-(2,5-Dicloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona	365,95	1,11
47	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	406,13	0,78
48	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-benzy)-oxazolidin-4-ona	416,13	0,76
49	3-(4-Difluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxifenil)-oxazolidin-4-ona	380,17	0,7
50	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	433,78	0,8
51	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	420,19	0,79
52	3-(4-Difluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxifenil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona	394,16	0,72
53	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-3-naphthalen-2-ilmetil-oxazolidin-4-ona	378,29	0,75
54	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-propoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	372,2	0,74

(continuación)

Ejemplo	Nombre	[M+H] ⁺	t _R
55	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-(R)-5-metil- oxazolidin-4-ona	430.14	0.77
56	3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil- oxazolidin-4-ona	446.14	0.79
57	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-naphthalen-2-ilmetil-oxazolidin-4-ona	392,24	0,76
58	3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil- oxazolidin-4-ona	460.11	0.81
59	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(S)-5-metil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	420,22	0,79
60	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-isopropoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	372,22	0,72
61	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	426.24	0.78
62	3-Benzothiazol-2-ilmetil-2-(2,6-dimetoxifenil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona	385,12	0,68
63	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	412.22	0.77
64	3-Benzothiazol-2-ilmetil-2-(2,6-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona	399,21	0,7
65	3-(4-ciclopropilmetoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona	384,28	0,74
66	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(S)-5-metil-3-naphthalen-2-ilmetil-oxazolidin-4-ona	378,19	0,75
67	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-5,5-dimetil- oxazolidin-4-ona	444.13	0.79
68	3-Benzooxazol-2-ilmetil-2-(2,6-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona	383,2	0,67
69	3-(4-Difluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona	408.19	0.74
70	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(1-metil-1 H-benzoimidazol-2- ilmetil)-oxazolidin-4-ona	396.22	0.51
71	3-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2-(2,6-dimetoxifenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona	385.73	0.69
72	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-metoxi-bencil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona	372,22	0,69
73	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-3-(4-propoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	385,83	0,76
74	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-isopropoxi-bencil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona	385,82	0,74
75	3-(4-ciclopropilmetoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil- oxazolidin-4-ona	398.27	0.75
76	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-isopropoxi-bencil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona	400,27	0,75
77	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-propoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	400,27	0,77
78	3-(4-ciclopropilmetoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil- oxazolidin-4-ona	412.23	0.76
79	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-etoxi-bencil)-(r)-5-metil-oxazolidin-4-ona	372,23	0,71
80	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-etoxi-bencil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona	385,76	0,73
81	3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetil-fenil)-5,5-dimetil- oxazolidin-4-ona	428.09	0.86
82	3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2,6-difluoro-fenil)-5,5-dimetil- oxazolidin-4-ona	436.07	0.83
83	3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2-metoxi-6-metil-fenil)-5,5- dimetil-oxazolidin-4-ona	443.31	0.86
84	2-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	422.20	0.82
85	2-(2-cloro-6-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	438.19	0.83
86	2-(2-Metoxi-6-trifluorometil-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi- bencil)-oxazolidin-4-ona	472.25	0.85
87	3-Bifenil-4-ilmetil-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona	417,77	0,81
88	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-trifluorometilsulfanil- bencil)-oxazolidin-4-ona	442.17	0.81
89	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(6-fenoxi-piridin-3- ilmetil)-oxazolidin-4-ona	435.24	0.73

Ejemplo 90**2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(5-fenoxi-piridin-2-ilmetil)-oxazolidin-4-ona**

5 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento A anterior usando clorhidrato de 2-clorometil-5-fenoxi-piridina (preparado usando los procedimientos indicados en Kawasuji T. y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry 2006, 14, 8430-8445 y el documento W02007/099317) como haluro. LC-MS: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+ = 435,16$.

A.3 Preparación de los ejemplos (procedimiento B)**A.3.1 Preparación de 2-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-(4-hidroxibencil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona**

10 Este compuesto ha sido preparado de acuerdo con el procedimiento A anterior usando (4-bromometil-fenoxi)-terc-butil-difenil-silano (preparado usando los procedimientos indicados en Petit G.R. y col., Journal of Medicinal Chemistry 2002, 45, 12, 2534-2542) como haluro. LC-MS: $t_R = 0,58$ min; $[M+H]^+ = 358,20$.

A.3.2 Preparación de los ejemplos (procedimiento B)

15 Los ejemplos proporcionados en la tabla 2 se han preparado a partir de la 2-(2,6-dimetoxi-fenil)-3-(4-hidroxi-bencil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona mediante la reacción de Ullmann con un derivado de haluro de heteroarilo de fórmula $R^{15}-L^1$ adecuado en presencia de CuCl, 2,2,6,6-tetrametil-heptano-3,5-diona y una base tal como Cs_2CO_3 en un disolvente aprótico tal como NMP (documento W02006/0173049).

Tabla 2:

Ejemplo	Nombre	$[M+H]^+$	t_R
91	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-[4-(piridin-2-iloxi)-bencil]-oxazolidin-4-ona	435,28	0,73
92	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-[4-(pirazin-2-iloxi)-bencil]-oxazolidin-4-ona	436,31	0,72
93	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-[4-(6-metil-piridazin-3-iloxi)-bencil]-oxazolidin-4-ona	449,71	0,64
94	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-[4-(thiazol-2-iloxi)-bencil]-oxazolidin-4-ona	441,18	0,73
95	2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-[4-(pirimidin-2-iloxi)-bencil]-oxazolidin-4-ona	436,24	0,68

A.4. Preparación de los ejemplos (procedimiento C)**A.4.1 Preparación de 2-(2-hidroxi-6-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona****20 A.4.1.1. Preparación de 2-(2-benciloxi-6-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona**

Una mezcla de 2-hidroxiisobutiramida comercial (638,5 mg, 3 eq), 2-benciloxi-6-metoxi-benzaldehído (500 mg) (Katritzky A.R. y col, ARKIVOC 2001, 2, 3, 3-12) se calentó a 240 °C durante 5 min usando irradiación de microondas (Lecolier S. y col. Chimica Therapeutica 1969, 4,6, 437-445). El aceite bruto se vertió sobre agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar un aceite crudo. FC (EA/ n-heptano: 1/1 a 1/0) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,41 g, 61%); LC-MS: $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+ = 328,22$.

A.4.1.2. Preparación de 2-(2-hidroxi-6-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona

30 A una disolución enfriada de (0 °C) 2-(2-benciloxi-6-metoxifenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona (410 mg) en DMF seco (5 ml) se añadieron en porciones NaH al 90% (45 mg, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 15 min a 0 °C y a continuación se añadió 1-(bromometil)-4-fenoxibenceno comercial (395 mg, 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua, se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar un aceite crudo. FC (EA/ n-heptano: 0/1 a 4/6) da 2-(2-benciloxi-6-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona como un aceite incoloro (0,495 g, 77%); LC-MS: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 510,33$.

35 La hidrogenación de este compuesto intermedio sobre $Pd(OH)_2$ a presión normal en EtOH proporciona el compuesto del título como un sólido de color blanco (388 mg, 93%); LC-MS: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+ = 420,17$.

A.4.2. Preparación de los ejemplos (procedimiento C)

40 A una mezcla de 2-(2-hidroxi-6-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona (0,05 mmol), Cs_2CO_3 (0,065 mmol) en DMF seco (0,1 ml) se añadió gota a gota el correspondiente agente haluro alquilante (0,1 mmol) (por ejemplo 1-bromo-3-hidroxipropano, bromuro de 2-metoxietilo, 2-bromopropano, bromuro de etilo) en DMF seco (0,1 ml). La mezcla de

reacción se agitó a 90 °C durante 30 min. El producto se purificó directamente mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto final.

Los ejemplos proporcionados en la tabla 3 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento C anterior:

Tabla 3:

Ejemplo	Nombre	[M+H] ⁺	t _R
96	2-(2-Isopropoxi-6-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	462,24	1,04
97	2-(2-etoxi-6-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	448,19	1,01
98	2-[2-Metoxi-6-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	478,16	0,97
99	2-[2-(3-Hidroxi-propoxi)-6-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona	478,15	0,90

5 II Ensayos biológicos

Estudio in vitro

La actividad antagonista del receptor de la orexina de los compuestos de fórmula (I) se determinó de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental.

10 Células de ovario de hámster chino (CHO) que expresaban el receptor orexina-1 humano y el receptor orexina-2 humano, respectivamente, se hicieron crecer en medio de cultivo (Ham F-12 con L-Glutamina) que contenía 300 µg/ml de G418, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin y suero de feto de ternera (FCS) inactivado térmicamente al 10%. Las células se sembraron a 20.000 células/pocillo en placas estériles de 384 pocillos con fondo transparente de color negro. Las placas sembradas se incubaron durante la noche a 37 °C en CO₂ al 5%.

15 Se preparó orexina-A humana como agonista en una disolución madre 1 mM en MeOH:agua (1:1), se diluyó en HBSS que contenía albúmina de suero bovino al 0,1% (BSA), NaHCO₃: 0.375g/l y HEPES 20 mM para usar en el ensayo en una concentración final de 3 nM.

20 Los antagonistas se prepararon como una disolución madre 10 mM en DMSO, y a continuación se diluyeron en placas de 384 pocillos usando DMSO, seguido por la transferencia de las diluciones a HBSS que contenía albúmina de suero bovino al 0,1% (BSA), NaHCO₃: 0,375 g/l y HEPES 20 mM. El día del ensayo, se añadió a cada pocillo 50 µl de tampón de tinción (HBSS que contenía FCS al 1%, HEPES 20 mM, NaHCO₃: 0,375 g/l, probenecid (Sigma) 5 mM y 3 µM del indicador de calcio fluorescente fluo-4 AM (disolución madre 1 mM en DMSO, que contenía plurónico al 10%). Las placas de cultivo celular de 384 pocillos se cultivaron durante 50 min a 37 °C en CO₂ al 5% seguido por equilibrado a RT durante 30-120 min antes de la medición.

25 En el interior del lector de placas mediante formación de imagen de fluorescencia (FLIPR Tetra, Molecular Devices), se añadieron los antagonistas a la placa a un volumen 10 µl/pocillo, se incubó durante 10 min y finalmente se añadieron 10 µl/pocillo de agonista. Se midió la fluorescencia para cada pocillo a intervalos de 1 segundo, y la altura del pico de fluorescencia se comparó con la altura del pico de fluorescencia inducido por orexina-A 3 nM con vehículo en lugar del antagonista. Para cada antagonista, se determinó el valor de la CI₅₀ (la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50% de la respuesta agonista) y se normalizó al valor de la CI₅₀ del compuesto de referencia plaqueado. Las condiciones optimizadas se alcanzaron por ajuste de la velocidad de pipeteo y la pauta de división celular. Los valores de la CI₅₀ de los compuestos puede fluctuar dependiendo del comportamiento diario del ensayo celular. Este tipo de fluctuaciones son bien conocidas de los expertos en la técnica.

Las actividades antagonistas de los compuestos ejemplares se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

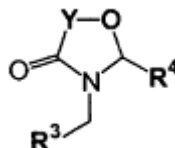
Ej.	OX ₁ CI ₅₀ (nM)	OX ₂ CI ₅₀ (nM)	Ej.	OX ₁ CI ₅₀ (nM)	OX ₂ CI ₅₀ (nM)	Ej.	OX ₁ CI ₅₀ (nM)	OX ₂ CI ₅₀ (nM)
18	8794	26	1	6487	263	13	>10000	290
37	162	477	2	>10000	223	14	>10000	169
40	198	29	3	9991	230	15	>10000	359
47	1184	68	4	>10000	705	16	590	3813
50	28 *	58 *	5	>10000	462	17	9370	627

(continuación)

Ej.	OX ₁ Cl ₅₀ (nM)	OX ₂ Cl ₅₀ (nM)	Ej.	OX ₁ Cl ₅₀ (nM)	OX ₂ Cl ₅₀ (nM)	E.	OX ₁ Cl ₅₀ (nM)	OX ₂ Cl ₅₀ (nM)
51	220	25	6	>10000	55	19	9598	586
57	5* ²	151 * ²	7	6806	74	20	>10000	262
61	29	160	8	9167	584	21	>10000	696
67	25 * ²	322 * ²	9	8736	79	22	>10000	839
70	65	1298	10	8409	693	23	1844	787
76	114	193	11	5408	385	24	>10000	363
80	139	1937	12	4044	590	68	2936	508
25	>10000	199	38	1382	730	53	47	65
26	>10000	652	39	4105	795	54	1710	81
27	>10000	353	41	542	681	55	178	108
28	8021	661	42	1489	376	56	164	111
29	>10000	696	43	553	349	58	25	133
30	3045	844	44	1758	467	59	2134	150
31	7596	634	45	1738	870	60	3242	159
32	>10000	413	46	788	1522	62	2867	193
33	>10000	225	47	1184	68	63	260	216
34	6474	298	48	1352	99	64	411	222
35	2889	618	49	2991	113	65	6325	243
36	1340	632	52	726	41	66	421	266
69	187	928	82	336	110	92	1212	3059
71	150	1664	83	133	69	93	1198	8331
72	188	2267	84	421	46	95	2990	7262
73	581	86	85	204	37	96	10	120
74	1208	95	86	2177	65	97	25	62
75	1763	123	87	64	1086	98	345	366
77	114	484	88	120	298	99	80	150
78	472	620	89	139	212	81	920	88
79	830	864	90	413	236	91	110	443
Ej. = Compuesto del Ejemplo * media geométrica de n=5 valores * ² medias geométricas de n=2 valores								

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

5 en la que

Y representa CH_2 , CHR^1 , o CR^1R^2 ; en las que

- **R**¹ y **R**² representan independientemente alquilo (C_{1-4});

R³ representa **Ar**¹ o **Ar**³-**Z**-**Ar**²-* en el que el asterisco indica el enlace que está unido al resto de la molécula; en la que

- **Ar**¹ representa arilo o heteroarilo, en el que el arilo o heteroarilo está independientemente no sustituido, o monosustituido, disustituido, o trisustituido, en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en
 - alquilo (C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}), fluoroalcoxi(C_{1-3}), fluoroalquil(C_{1-4})-tio, y cicloalquil (C_{3-6})alcoxi(C_{1-4});
- **Ar**² representa fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros;
- **Z** representa un enlace, O, o $-\text{CH}_2-\text{O}-^*$ en el que el asterisco indica el enlace que está unido al **Ar**²;
- **Ar**³ representa fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros en el que el fenilo o el heteroarilo de 5 a 6 miembros está independiente no sustituido, o monosustituido, disustituido, o trisustituido, en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}), y fluoroalcoxi (C_{1-3}); y

R⁴ representa arilo o heteroarilo, en el que el arilo o heteroarilo está independientemente monosustituido, disustituido, o trisustituido, en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}), fluoroalcoxi(C_{1-3}), hidroxialcoxi(C_{1-4}), y alcoxi(C_{1-4})alcoxi(C_{1-4}); en el que, en el caso específico en que dicho arilo o heteroarilo sea un anillo bicíclico, el arilo o heteroarilo también puede estar no sustituido; con la excepción de los siguientes compuestos:

2-(2-bromofenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-4-oxazolidinona;
 2-(2-bromofenil)-3-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-4-oxazolidinona;
 2-(2-bromofenil)-3-(fenilmetil)-4-oxazolidinona; y
 2-(4-metoxifenil)-3-[(4-metoxifenil)metil]-5-metil-4-oxazolidinona;

30 o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; en el que **Y** representa CHR^1 , o CR^1R^2 ; o una sal del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2; en el que

Ar¹ representa arilo que está no sustituido, o monosustituido, disustituido, o trisustituido, en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}), fluoroalcoxi(C_{1-3}), fluoroalquil(C_{1-4})-tio, y cicloalquil (C_{3-6})alcoxi(C_{1-4}); o

Ar¹ representa heteroarilo que está no sustituido, o monosustituido, disustituido, o trisustituido, en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}) y fluoroalquilo (C_{1-3});

o una sal del mismo.

40 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; en el que, en el caso que **Ar**¹ represente arilo, dicho arilo es

fenilo que está no sustituido, o monosustituido, disustituido, o trisustituido, en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}), fluoroalcoxi(C_{1-3}), fluoroalquil(C_{1-4})-tio, y cicloalquil (C_{3-6})alcoxi(C_{1-4}); o

45 naftilo que está no sustituido, o monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}), y

fluoroalcoxi (C₁₋₃); un anillo de fenilo condensado a un anillo no aromático saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente 1 a 2 átomos de oxígeno que está no sustituido, o monosustituido, o disustituido en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, y halógeno;

5 o una sal del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; en el que **Z** representa un O. o una sal del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; en el que

10 **Ar**³ representa fenilo que está no sustituido, o monosustituido, disustituido, o trisustituido en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalcoxi (C₁₋₃); o

Ar³ representa heteroarilo de 5 a 6 miembros que está no sustituido, o monosustituido, disustituido, o trisustituido, en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalcoxi (C₁₋₃);

15 o una sal del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; en el que **R**³ representa

20 • fenilo que está monosustituido, o disustituido, en el que un sustituyente el alcoxi(C₁₋₄), o fluoroalcoxi (C₁₋₃) en posición 4 de dicho fenilo y el otro (si está presente) se ha seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalcoxi (C₁₋₃); o

• **Ar**³-**Z**-**Ar**²-* en el que el asterisco indica el enlace que está unido al resto de la molécula; en la que

o **Ar**² representa fenilo o heteroarilo de 6 miembros que está sustituido por Z y el resto de la molécula está en una disposición para, o Z representa O, y

25 o **Ar**³; representa fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros en el que el fenilo o el heteroarilo de 5 a 6 miembros está independiente no sustituido o monosustituido, en el que el sustituyente se ha seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalcoxi (C₁₋₃);

o una sal del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; en el que

30 **R**⁴ representa arilo que está monosustituido, disustituido, o trisustituido, en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), fluoroalcoxi(C₁₋₃), hidroxialcoxi(C₁₋₄), y alcoxi(C₁₋₄)alcoxi(C₁₋₄); en el que, en el caso específico en que dicho arilo sea un anillo bicíclico, el arilo también puede estar no sustituido; o

35 **R**⁴ representa arilo que está monosustituido, disustituido, o trisustituido, en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), fluoroalcoxi(C₁₋₃), hidroxialcoxi(C₁₋₄), y alcoxi(C₁₋₄)alcoxi(C₁₋₄); en el que, en el caso específico en que dicho heteroarilo sea un anillo bicíclico, el heteroarilo también puede estar no sustituido;

o una sal del mismo.

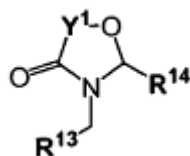
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; en el que, en el caso que **R**⁴ represente arilo, dicho arilo es

40 fenilo que está monosustituido, disustituido, o trisustituido, en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), fluoroalcoxi(C₁₋₃), hidroxialcoxi(C₁₋₄), y alcoxi(C₁₋₄)alcoxi(C₁₋₄); o naftilo que está no sustituido, o monosustituido, o disustituido, en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃), y fluoroalcoxi (C₁₋₃); un anillo de fenilo condensado a un

45 anillo no aromático saturado o parcialmente saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente 1 a 2 átomos de oxígeno que está no sustituido, o monosustituido, o disustituido en el que los sustituyentes se han seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, y halógeno;

o una sal del mismo.

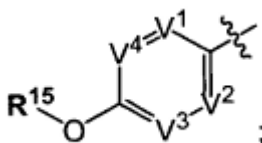
10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que es también un compuesto de fórmula (II)



Fórmula (II)

en la que

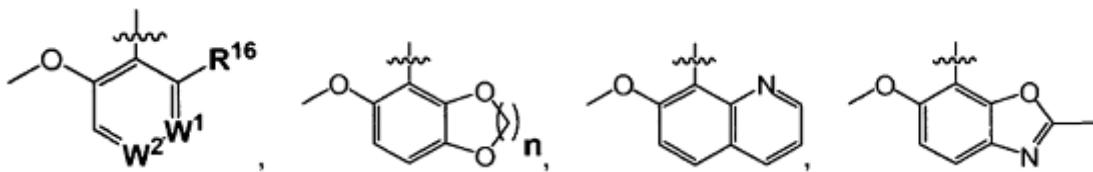
- 5 **Y¹** representa CH₂, CH(CH₃) o CH(CH₃)₂;
R¹³ representa



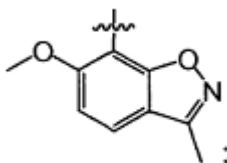
en la que

- 10 • R^{15} representa alquilo (C_{1-4}) o fluoroalquilo (C_{1-3});
 V^1 , V^2 y V^4 son CH, y V^3 es CR^{17} , en el que opcionalmente uno o dos de V^1 , V^2 , V^3 y V^4 , pueden ser también N;
y
 R^{17} es hidrógeno o halógeno; o
15 • R^{15} representa fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en el que el fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros
está independientemente no sustituido, o monosustituido, en el que el sustituyente se ha seleccionado del
grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi(C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}), y fluoroalcoxi (C_{1-3}); y
uno o dos de V^1 , V^2 , V^3 y V^4 , son CH o N y el resto son CH; y

R¹⁴ representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en:



y



en las que

- 25
- \mathbf{W}^1 representa CH y \mathbf{W}^2 representa \mathbf{CR}^{17} o N, o \mathbf{W}^1 representa N y \mathbf{W}^2 representa CH;
 - \mathbf{R}^{16} representa metilo, alcoxi(C₁₋₃), halógeno, fluoroalcoxi(C₁₋₂), o trifluorometilo;
 - \mathbf{R}^{17} representa hidrógeno, metilo o fluoruro; y
 - n representa el número entero 1 o 2;

o una sal del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- 30 3-(4-Cloro-3-trifluorometil-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
2-(2-Etoxi-fenil)-3-(2-metil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
2-(2-Etoxi-fenil)-3-(4-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
2-(2-Etoxi-fenil)-3-(3-metoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;

- 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(3-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(3-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(4-fluoro-3-metil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 5 3-(3-Cloro-4-fluoro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(2-metil-3-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(2-Cloro-5-trifluorometil-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 10 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(2-Cloro-3,6-difluorobencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(4-Cloro-3-fluoro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 15 3-(4-Cloro-2-fluoro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(2-fluoro-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(4-Cloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(2,6-Dicloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 20 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(3-metil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(4-fluoro-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(3,4-Difluoro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(4-metoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-fenil)-3-(2-metil-5-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 25 3-(3,4-Dicloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(2,4-Dicloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-4-metil-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(2-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 30 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(3-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-4-fluoro-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-2-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 35 3-(4-Cloro-3-fluoro-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(2,4,6-trimetil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(2,4-Dicloro-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-4-metil-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 40 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(2,6-dimetil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(2-Cloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(2,5-Dicloro-bencil)-2-(2-etoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 45 3-(4-Difluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(4-Difluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-3-naftalen-2-ilmetil-oxazolidin-4-ona;
 50 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-propoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-naftalen-2-ilmetil-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-Cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 55 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(S)-5-metil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-isopropoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-Benzotiazol-2-ilmetil-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 60 3-Benzotiazol-2-ilmetil-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 3-(4-Ciclopropilmetoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-(S)-5-metil-3-naftalen-2-ilmetil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 3-Benzooxazol-2-ilmetil-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 65 3-(4-Difluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(1-metil-1H-benzimidazol-2-ilmetil)-oxazolidin-4-ona;

- 3-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-metoxi-bencil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 (R)-2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5-metil-3-(4-propoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-isopropoxi-bencil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona;
 5 3-(4-Ciclopropilmetoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-isopropoxi-bencil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-propoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-(4-ciclopropilmetoxi-bencil)-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-etoxi-bencil)-(R)-5-metil-oxazolidin-4-ona;
 10 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-3-(4-etoxi-bencil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2,6-dimetil-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2,6-difluoro-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 3-(3-cloro-4-trifluorometoxi-bencil)-2-(2-metoxi-6-metil-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Fluoro-6-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 15 2-(2-Cloro-6-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Metoxi-6-trifluorometil-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 3-Bifenil-4-ilmetil-2-(2,6-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-trifluorometilsulfanil-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(6-fenoxi-piridin-3-ilmetil)-oxazolidin-4-ona;
 20 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(5-fenoxi-piridin-2-ilmetil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-[4-(piridin-2-iloxi)-bencil]-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-[4-(pirazin-2-iloxi)-bencil]-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-[4-(6-metil-piridazin-3-iloxi)-bencil]-oxazolidin-4-ona;
 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-[4-(tiazol-2-iloxi)-bencil]-oxazolidin-4-ona;
 25 2-(2,6-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-[4-(pirimidin-2-iloxi)-bencil]-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Isopropoxi-6-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-(2-Etoxi-6-metoxi-fenil)-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
 2-[2-Metoxi-6-(2-metoxi-etoxil)-fenil]-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona; y
 2-[2-(3-Hidroxi-propoxi)-6-metoxi-fenil]-5,5-dimetil-3-(4-fenoxi-bencil)-oxazolidin-4-ona;
- 30 o una sal del mismo.
12. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una de sus sales terapéuticamente aceptables, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para su uso como medicamento.
- 35 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en todos los tipos de trastornos del sueño, de síndromes relacionados con el estrés, de adicciones, de disfunciones cognitivas en población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, de trastornos de la comida y la bebida.
- 40 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una de sus sales terapéuticamente aceptables, para uso en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en todos los tipos de trastornos del sueño, de síndromes relacionados con el estrés, de adicciones, de disfunciones cognitivas en población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, de trastornos de la comida y la bebida.
- 45