



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 360 254**

51) Int. Cl.:

**C07D 213/76** (2006.01)

**C07D 239/69** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Número de solicitud europea: **07728098 .0**

96) Fecha de presentación : **13.04.2007**

97) Número de publicación de la solicitud: **2013179**

97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2009**

54

Título: **Compuestos de ariloxietilamina adecuados para tratamiento de trastornos que respondan a la modulación del receptor de dopamina D<sub>3</sub>.**

30

Prioridad: **14.04.2006 EP 06007923**  
**20.04.2006 US 793671 P**

73

Titular/es: **ABBOTT GmbH & Co. KG.**  
**Max-Planck-Ring 2**  
**65205 Wiesbaden, DE**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.06.2011**

72

Inventor/es: **Grandel, Roland;**  
**Braje, Wilfried Martin;**  
**Haupt, Andreas;**  
**Turner, Sean Colm;**  
**Lange, Udo;**  
**Drescher, Karla y**  
**Unger, Liliane**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.06.2011**

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 360 254 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

Compuestos de ariloxietilamina adecuados para tratamiento de trastornos que respondan a la modulación del receptor de dopamina D<sub>3</sub>.

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se relaciona con novedosos compuestos de ariloxietilamina. Estos compuestos poseen valiosas propiedades terapéuticas y son adecuados, en particular, para el tratamiento de enfermedades que responden a la modulación del receptor de dopamina D<sub>3</sub>.

10 Las neuronas obtienen su información mediante receptores acoplados a proteínas G, entre otros. Un gran número de sustancias ejercen su efecto por vía de estos receptores. Uno de ellos es la dopamina. Existen hallazgos confirmados con respecto a la presencia de dopamina y su función fisiológica como neurotransmisor. Los trastornos en el sistema de transmisión dopaminérgico dan como resultado enfermedades del sistema nervioso central que incluyen, por ejemplo, esquizofrenia, depresión y enfermedad de Parkinson. Estas enfermedades, y otras, se tratan con fármacos que interactúan con los receptores de dopamina.

15 Hasta 1990, se habían definido farmacológicamente de forma clara dos subtipos de receptores de dopamina, a saber los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>. Más recientemente, se ha encontrado un tercer subtipo, a saber el receptor D<sub>3</sub> el cual parece mediar algunos efectos de antipsicóticos y antiparkinsonianos (JC Schwartz et al., The Dopamina D3 Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, pages 135-144; M. Dooley et al., Drugs y Aging 1998, 12, 495-514, J.N. Joyce, Pharmacology y Therapeutics 2001, 90, pp. 231-59 "The Dopamina D3 Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic y Antiparkinsonian Drugs").

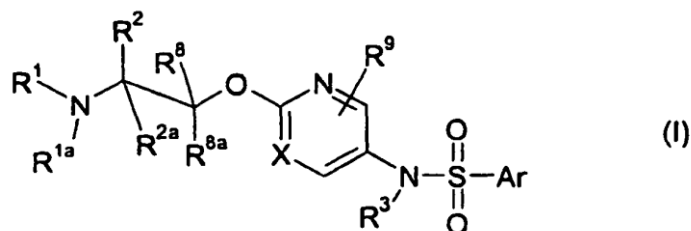
20 Desde entonces, los receptores de dopamina han sido divididos en dos familias. Por un lado, está el grupo D<sub>2</sub>, que consiste de los receptores D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>, y, por el otro lado, el grupo D<sub>1</sub>, consistente de los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub>. Mientras que los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> están ampliamente distribuidos, los receptores D<sub>3</sub> parecen ser expresados regiosselectivamente. Así, estos receptores se encuentran preferencialmente en el sistema límbico y en las regiones de protección del sistema mesolímbico de la dopamina, especialmente en nucleus accumbens, pero también en otras regiones, tales como las amígdalas. Debido a esta expresión comparativamente regiosselectiva, los receptores D<sub>3</sub> son vistos como un objetivo que tiene pocos efectos laterales y se asume que mientras que un ligando D<sub>3</sub> selectivo tendría las propiedades de los antipsicóticos conocidos, no tendría sus efectos laterales neurológicos mediados por el receptor de dopamina D<sub>2</sub> (P. Sokoloff et al., Localization y Function of the D3 Dopamina Receptor, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 42(1), 224 (1992); P. Sokoloff et al. Molecular Cloning y Characterization of a Novel Dopamina Receptor (D3) as a Target for Neuroleptics, *Nature*, 347, 146 (1990)).

La WO 99/58499 divulga feniletilaminas sustituidas con fenilsulfonamida que tiene una afinidad por el receptor de dopamina D<sub>3</sub>.

35 La WO 2006/040179 publicada en forma intermedia describe compuestos aminoetil aromáticos donde la unidad estructural aromática porta un grupo arilsulfonilmetil o arilsulfonilamino en la posición 4 con respecto al grupo aminoetilo. Los compuestos se mencionan como útiles para el tratamiento de trastornos que responden a la modulación del receptor de dopamina D<sub>3</sub>.

Resumen de la invención

40 La invención se basa en el objeto de proveer compuestos que actúan como ligandos altamente selectivos del receptor de dopamina D<sub>3</sub>. Este objetivo es alcanzado de forma sorprendente por medio de los compuestos ariloxietilamina de la fórmula I



donde

$A^f$  es fenilo o un radical aromático de 5 o 6 miembros heteroaromático unido por C, donde Ar puede portar un radical  $R^a$  y donde Ar puede portar también 1 o 2 radicales  $R^b$ ;

$R^a$  se selecciona del grupo consistente de Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo fluorado C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Hidroxialcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, COOH,  $NR^4R^5$ ,  $CH_2NR^4R^5$ ,  $ONR^4R^5$ ,  $NHC(O)NR^4R^5$ ,  $C(O)NR^4R^5$ ,  $SO_2NR^4R^5$ , Alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilamino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo amino fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carboniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarboniloxi fluorado, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi carbonilo fluorado, Alqiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfinilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfinilo fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, fenilo, fenoxi, benciloxi, piridin-2-iloxi y un radical heterocíclico de 3 a 7 miembros, donde los grupos fenilo, el grupo piridilo y el grupo heterociclilo en los últimos seis radicales mencionados pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, ciano, OH, oxo, CN, y un radical Raa, donde Raa se selecciona de Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo fluorado C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Hidroxialcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, COOH,  $NR^4R^5$ ,  $CH_2NR^4R^5$ ,  $ONR^4R^5$ ,  $NHC(O)NR^4R^5$ ,  $C(O)NR^4R^5$ ,  $SO_2NR^4R^5$ , Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo fluorado, Alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo amino fluorado, Alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>oxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carboniloxi fluorado, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxicarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi carbonilo fluorado, Alqiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfinilo, alquilsulfinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo fluorado,

cada  $R^b$  se selecciona de halógeno, ciano, nitro, OH, metilo, metoxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluormetoxi, difluormetoxi y trifluormetoxi, o

el radical  $R^a$  y un radical  $R^b$ , si está presente, los cuales están enlazados a dos átomos de carbono adyacentes de fenilo, pueden formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros el cual está fusionado al anillo fenilo y el cual es no sustituido o puede portar 1, 2 o 3 radicales seleccionados de halógeno, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, CN, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, Hidroxialcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, Alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>amino, di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>aminocarbonilo, di-Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>aminocarbonilo, Alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo amino fluorado, Alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>oxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carboniloxi fluorado, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, Alqiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfinilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfinilo fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo fluorado,

X es N o CH;

$R^1$  es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquilmetilo, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-alquenilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, cicloalquilmetilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, formilo o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilcarbonilo;

$R^{1a}$  es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquilmetilo, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-alquenilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, cicloalquilmetilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, o alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> fluorado; o

$R^1$  y  $R^{1a}$  juntos son  $(CR^6R^7)^r$  siendo r 3, 4 o 5;

$R^2$  y  $R^{2a}$  son independientemente uno de otro H, flúor, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado o  $R^{2a}$  y  $R^2$  juntos pueden formar un miembro de anillo  $(CR^6R^7)^m$  siendo m 2, 3, 4 o 5; o

$R^{1a}$  y  $R^{2a}$  juntos son  $(CR^6R^7)^n$  siendo n 2, 3 o 4,

$R^3$  es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil;

$R^4$ ,  $R^5$  independientemente uno de otro e independientemente de su frecuencia individual se seleccionan de H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alcoxi y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> fluorado;

$R^6$ ,  $R^7$  independientemente uno de otro e independientemente de su frecuencia individual se seleccionan de H, flúor, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado;

$R^8$ ,  $R^{8a}$  independientemente uno de otro son H, flúor, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado o  $R^{8a}$  y  $R^8$  juntos pueden formar un miembro de anillo  $(CR^6R^7)^q$  siendo q 2, 3, 4 o 5; o

$R^{1a}$  y  $R^{8a}$  juntos son  $(CR^6R^7)^s$  siendo s 2 o 3; and

$R^9$  es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado;

y las sales de adición ácidas fisiológicamente toleradas de estos compuestos.

La presente invención por lo tanto se relaciona con compuestos de ariloxietilamina de la fórmula general I y con sus sales de adición ácidas fisiológicamente toleradas.

5 La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto ariloxietilamina de la fórmula I y/o al menos una sal de adición ácida fisiológicamente tolerada de I, cuando es apropiado junto con los vehículos y/o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables.

La presente invención también se relaciona con un método para tratar trastornos que responden a la influencia de antagonistas del receptor D<sub>3</sub> de la dopamina o agonistas D<sub>3</sub> de la dopamina, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad efectiva de al menos un compuesto de ariloxietilamina de la fórmula I y/o al menos una sal de adición ácida fisiológicamente tolerada de I a un sujeto que así lo requiere.

## 10 Descripción Detallada de la Invención

15 Las enfermedades que responden a la influencia de los antagonistas o agonistas del receptor de dopamina D<sub>3</sub> incluyen, en particular, trastornos y enfermedades del sistema nervioso central, en particular perturbaciones afectivas, perturbaciones neuróticas, perturbaciones por tensión y perturbaciones somatoformales y psicosis, especialmente esquizofrenia y depresión y, además, perturbaciones de la función renal, en particular, perturbaciones de la función renal causadas por diabetes mellitus (véase WO 00/67847).

20 De acuerdo con la invención, al menos un compuesto de la fórmula general I que tiene los significados mencionados en su presentación se utiliza para tratar las indicaciones mencionadas anteriormente. Puesto que los compuestos de la fórmula I de una constitución dada pueden existir en diferentes disposiciones espaciales, por ejemplo, si poseen uno o más centros de asimetría, anillos polisustituidos o dobles enlaces, o como tautómeros diferentes, también es posible utilizar las mezclas enantioméricas, en racematos particulares, mezclas diastereoméricas y mezclas tautoméricas, preferiblemente, sin embargo, los enantiómeros, diastereómeros y tautómeros respectivos esencialmente puros de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales.

25 Es de la misma forma posible utilizar sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de la fórmula I, especialmente sales de adición ácida con ácidos fisiológicamente tolerados. Ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácidos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilsulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácidos aromáticos sulfónicos, tales como ácido benzenosulfónico y ácido toluensulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido adípico y ácido benzoico. Otros ácidos utilizables se describen en Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in drug research], Volume 10, pages 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966.

30 Las unidades estructurales orgánicas mencionadas en las definiciones anteriores de las variables son - como el término halógeno - términos colectivos para listados individuales de los miembros de grupo individuales. El prefijo C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub> indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

El término halógeno denota en cada caso flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor o cloro.

35 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alquilo (y de la misma forma en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hidroxialquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilcarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilcarbonilamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilcarboniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilsulfínico, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilsulfonilo etc.) es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, iso-butilo o tert-butilo.

40 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alquilo (y de la misma forma en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hidroxialquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbonilamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarboniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfínico, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfonilo etc.) es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos incluyen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo como se mencionó más arriba y también pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo;

45 Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado (y de la misma forma en alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, alquilcarboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, alquilsulfínico C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado etc.) es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, donde al menos uno, e.g. 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por un átomo de flúor, tal como en fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, (R)-1-fluoroetilo, (S)-1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, (R)-1-fluoropropilo, (S)-1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1,1-difluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, (R)-2-fluoro-1-metiletilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilo, (R)-1-fluorobutilo, (S)-1-fluorobutilo, 2-fluorobutilo, 3-fluorobutilo, 4-fluorobutilo, 1,1-difluorobutilo, 2,2-difluorobutilo, 3,3-difluorobutilo, 4,4-difluorobutilo, 4,4,4-trifluorobutilo, etc.;

Alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramificado es alquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono siendo al menos uno un átomo de carbono secundario o terciario. Ejemplos son isopropilo, tert.-butilo, 2-butilo, isobutilo, 2-pentilo, 2-hexilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo 1-metil-1-etilpropilo.

5 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alcoxi (y de forma similar en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxicarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi y C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hidroxialcoxi) es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono, el cual está enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, 2-butoxi, iso-butoxi, tert.-butoxi, pentiloxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 1-metilpentiloxi, 2-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 4-metilpentiloxi, 1,1-dimetilbutiloxi, 1,2-dimetilbutiloxi, 1,3-dimetilbutiloxi, 2,2-dimetilbutiloxi, 2,3-dimetilbutiloxi, 3,3-dimetilbutiloxi, 1-etilbutiloxi, 2-etilbutiloxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi y 1-etil-2-metilpropoxi;

15 Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado (y de forma similar en alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado) es un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono, donde al menos uno, e.g. 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por un átomo de flúor, tal como en fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, (R)-1-fluoroetoxi, (S)-1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, (R)-1-fluoropropoxi, (S)-1-fluoropropoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 1,1-difluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 3,3-difluoropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, (R)-2-fluoro-1-metiletoxi, (S)-2-fluoro-1-metiletoxi, (R)-2,2-difluoro-1-metiletoxi, (S)-2,2-difluoro-1-metiletoxi, (R)-1,2-difluoro-1-metiletoxi, (S)-1,2-difluoro-1-metiletoxi, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi, 2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetoxi, (R)-1-fluorobutoxi, (S)-1-fluorobutoxi, 2-fluorobutoxi, 3-fluorobutoxi, 4-fluorobutoxi, 1,1-difluorobutoxi, 2,2-difluorobutoxi, 3,3-difluorobutoxi, 4,4-difluorobutoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, etc.;

25 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> Cicloalquilo es un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de C, tal como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. El radical cicloalquilo puede ser no sustituido o puede portar 1, 2, 3 o 4 Radiclaes alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferiblemente un radical metilo. Un radical alquilo está localizado preferiblemente en la posición 1 del radical cicloalquilo, tal como en 1-metilciclopropilo o 1-metilciclobutilo.

30 Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fluorado es un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de C, tal como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, donde al menos uno, e.g. 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por un átomo de flúor, tal como en 1-fluorociclopropilo, 2-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 1,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, pentafluorociclopropilo, 1-fluorociclobutilo, 2-fluorociclobutilo, 3-fluorociclobutilo, 2,2-difluorociclobutilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1,2-difluorociclobutilo, 1,3-difluorociclobutilo, 2,3-difluorociclobutilo, 2,4-difluorociclobutilo, o 1,2,2-trifluorociclobutilo.

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilmetilo es metilo el cual porta un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de C como se mencionó más arriba

35 Cicloalquilmetilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fluorado es metilo el cual porta un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de C, donde al menos uno, e.g. 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por un átomo de flúor.

Alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> es un radical hidrocarburo con una insaturación única que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 Átomos de C, e.g. vinilo, alil(2-propen-1-il), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metalil(2-metilprop-2-en-1-il) y similares. C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Alquenilo is, en particular, alilo, 1-metilprop-2-en-1-ilo, 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, metalilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 1-metilbut-2-en-1-ilo o 2-etilprop-2-en-1-ilo.

40 Alquenilo fluorado C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> es un radical hidrocarburo con una insaturación única que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 Átomos de C, donde al menos uno, e.g. 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por un átomo de flúor, tal como en 1-fluorovinilo, 2-fluorovinilo, 2,2-fluorovinilo, 3,3,3-fluoropropenilo, 1,1-difluoro-2-propenilo 1-fluoro-2-propenilo y similares.

45 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hidroxialquilo es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió más arriba, donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por hidroxilo. Como ejemplos se pueden citar hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-metil-1-hidroxietilo y similares.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hidroxialcoxi es un radical alcoxi que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono como se definió más arriba, donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por hidroxilo. Como ejemplos se pueden citar 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-hidroxipropoxi, 1-metil-2-hidroxietoxi y similares.

50 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo es un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono como se definió más arriba, donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi. Como ejemplos se pueden citar metoximetilo, 2-metoxietilo, 1-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-metoxipropilo, 1-metil-1-metoxietilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, 1-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 2-etoxipropilo, 1-metil-1-etoxietilo y similares.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi es un radical alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono como se definió más arriba, donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi. Como ejemplos se pueden citar metoximetoxi, 2-metoxietoxi, 1-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metoxipropoxi, 1-metil-1-metoxietoxi, etoximetoxi, 2-etoxietoxi, 1-etoxietoxi, 3-etoxipropoxi, 2-etoxipropoxi, 1-metil-1-etoxietoxi y similares.

- 5 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbonilo es un radical de la fórmula R-C(O)-, donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió más arriba. Como ejemplos se pueden citar acetilo, propionilo, n-butililo, 2-metilpropionilo, pivalilo y similares.

- 10 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbonilamino es un radical de la fórmula R-C(O)-NH-, donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió más arriba. Como ejemplos se pueden citar acetamido, propionamido, n-butiramido, 2-metilpropionamido, 2,2-dimetilpropionamido y similares.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarboniloxi es un radical de la fórmula R-C(O)-O-, donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió más arriba. Como ejemplos se pueden citar acetiloxi, propioniloxi, n-butyrioloxi, 2-metilpropioniloxi, 2,2-dimetilpropioniloxi y similares.

- 15 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio es un radical de la fórmula R-S-, donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió más arriba. Como ejemplos se pueden citar metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 3-metilbutiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 1,1-dimetilpropiltio, 1,2-dimetilpropiltio, 1-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 4-metilpentiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 1-etilbutiltio, 2-etilbutiltio, 1,1,2-trimetilpropiltio, 1,2,2-trimetilpropiltio, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo;

- 20 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfino es un radical de la fórmula R-S(O)-, donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió más arriba. Como ejemplos se pueden citar metilsulfino, etilsulfino, propilsulfino, butilsulfino, pentilsulfino, 1-metilbutilsulfino, 2-metilbutilsulfino, 3-metilbutilsulfino, 2,2-dimetilpropilsulfino, 1-etilpropilsulfino, hexilsulfino, 1,1-dimetilpropilsulfino, 1,2-dimetilpropilsulfino, 1-metilpentilsulfino, 2-metilpentilsulfino, 3-metilpentilsulfino, 4-metilpentilsulfino, 1,1-dimetilbutilsulfino, 1,2-dimetilbutilsulfino, 1,3-dimetilbutilsulfino, 2,2-dimetilbutilsulfino, 2,3-dimetilbutilsulfino, 3,3-dimetilbutilsulfino, 1-etilbutilsulfino, 2-etilbutilsulfino, 1,1,2-trimetilpropilsulfino, 1,2,2-trimetilpropilsulfino, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo;

- 30 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfonilo es un radical de la fórmula R-S(O)<sub>2</sub>-, donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió más arriba. Como ejemplos se pueden citar metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo, 1-metilbutilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, 3-metilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, 1,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 1,1-dimetilbutilsulfonilo, 1,2-dimetilbutilsulfonilo, 1,3-dimetilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilbutilsulfonilo, 2,3-dimetilbutilsulfonilo, 3,3-dimetilbutilsulfonilo, 1-etilbutilsulfonilo, 2-etilbutilsulfonilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfonilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfonilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo;
- 35 alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado es un radical de la fórmula R-C(O)-, donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió más arriba. Como ejemplos se pueden citar fluoroacetilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo, (R)-1-fluoroetilcarbonilo, (S)-1-fluoroetilcarbonilo, 2-fluoroetilcarbonilo, 1,1-difluoroetilcarbonilo, 2,2-difluoroetilcarbonilo, 2,2,2-trifluoroetilcarbonilo, (R)-1-fluoropropilcarbonilo, (S)-1-fluoropropilcarbonilo, 2-fluoropropilcarbonilo, 3-fluoropropilcarbonilo, 1,1-difluoropropilcarbonilo, 2,2-difluoropropilcarbonilo, 3,3-difluoropropilcarbonilo, 3,3,3-trifluoropropilcarbonilo, (R)-2-fluoro-1-metiletilcarbonilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilcarbonilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilcarbonilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilcarbonilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilcarbonilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilcarbonilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarbonilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarbonilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilcarbonilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilcarbonilo, (R)-1-fluorobutilcarbonilo, (S)-1-fluorobutilcarbonilo, 2-fluorobutilcarbonilo,

- 45 3-fluorobutilcarbonilo, 4-fluorobutilcarbonilo, 1,1-difluorobutilcarbonilo, 2,2-difluorobutilcarbonilo, 3,3-difluorobutilcarbonilo, 4,4-difluorobutilcarbonilo, 4,4,4-trifluorobutilcarbonilo, etc.;

- 50 alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado es un radical de la fórmula R-C(O)-NH-, donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió más arriba. Como ejemplos se pueden citar fluoroacetamido, difluoroacetamido, trifluoroacetamido, (R)-1-fluoroetilcarbonilamino, (S)-1-fluoroetilcarbonilamino, 2-fluoroetilcarbonilamino, 1,1-difluoroetilcarbonilamino, 2,2-difluoroetilcarbonilamino, 2,2,2-trifluoroetilcarbonilamino, (R)-1-fluoropropilcarbonilamino,

- 55 (S)-1-fluoropropilcarbonilamino, 2-fluoropropilcarbonilamino, 3-fluoropropilcarbonilamino, 1,1-difluoropropilcarbonilamino, 2,2-difluoropropilcarbonilamino, 3,3-difluoropropilcarbonilamino, 3,3,3-trifluoropropilcarbonilamino, (R)-2-fluoro-1-metiletilcarbonilamino, (S)-2-fluoro-1-metiletilcarbonilamino, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilcarbonilamino, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilcarbonilamino, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilcarbonilamino, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilcarbonilamino, 2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarbonilamino, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarbonilamino, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilcarbonilamino, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilcarbonilamino, (R)-1-fluorobutilcarbonilamino, (S)-1-fluorobutilcarbonilamino, 2-

fluorobutilcarbonilamino, 3-fluorobutilcarbonilamino, 4-fluorobutilcarbonilamino, 1,1-difluorobutilcarbonilamino, 2,2-difluorobutilcarbonilamino, 3,3-difluorobutilcarbonilamino,

4,4-difluorobutilcarbonilamino, 4,4,4-trifluorobutilcarbonilamino, etc.,

5 alquil carboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado es un radical de la fórmula R-C(O)-O-, donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió más arriba fluoroacetilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo, (R)-1-fluoroetilcarboniloxi, (S)-1-fluoroetilcarboniloxi, 2-fluoroetilcarboniloxi, 1,1-difluoroetilcarboniloxi, 2,2-difluoroetilcarboniloxi, 2,2,2-trifluoroetilcarboniloxi, (R)-1-fluoropropilcarboniloxi, (S)-1-fluoropropilcarboniloxi, 2-fluoropropilcarboniloxi, 3-fluoropropilcarboniloxi, 1,1-difluoropropilcarboniloxi, 2,2-difluoropropilcarboniloxi, 3,3-difluoropropilcarboniloxi, 3,3,3-trifluoropropilcarboniloxi, (R)-2-fluoro-1-metiletilcarboniloxi, (S)-2-fluoro-1-metiletilcarboniloxi, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilcarboniloxi, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilcarboniloxi, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilcarboniloxi, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilcarboniloxi, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarboniloxi, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarboniloxi, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilcarboniloxi, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilcarboniloxi, (R)-1-fluorobutilcarboniloxi, (S)-1-fluorobutilcarboniloxi, 2-fluorobutilcarboniloxi, 3-fluorobutilcarboniloxi, 4-fluorobutilcarboniloxi, 1,1-difluorobutilcarboniloxi, 2,2-difluorobutilcarboniloxi, 3,3-difluorobutilcarboniloxi, 4,4-difluorobutilcarboniloxi, 4,4,4-trifluorobutilcarboniloxi, etc.;

20 alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado es un radical de la fórmula R-S-, donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió más arriba. Como ejemplos se pueden citar fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, (R)-1-fluoroetiltio, (S)-1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 1,1-difluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, (R)-1-fluoropropiltio, (S)-1-fluoropropiltio, 2-fluoropropiltio, 3-fluoropropiltio, 1,1-difluoropropiltio, 2,2-difluoropropiltio, 3,3-difluoropropiltio, 3,3,3-trifluoropropiltio, (R)-2-fluoro-1-metileiltio, (S)-2-fluoro-1-metileiltio, (R)-2,2-difluoro-1-metileiltio, (S)-2,2-difluoro-1-metileiltio, (R)-1,2-difluoro-1-metileiltio, (S)-1,2-difluoro-1-metileiltio, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metileiltio, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metileiltio, 2-fluoro-1-(fluorometil)etiltio, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetiltio, (R)-1-fluorobutiltío, (S)-1-fluorobutiltío, 2-fluorobutiltío, 3-fluorobutiltío, 4-fluorobutiltío, 1,1-difluorobutiltío, 2,2-difluorobutiltío, 3,3-difluorobutiltío, 4,4-difluorobutiltío, 4,4,4-trifluorobutiltío, etc.;

25 alquilsulfino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado es un radical de la fórmula R-S(O)-, donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió más arriba. Como ejemplos se pueden citar fluorometilsulfino, difluorometilsulfino, trifluorometilsulfino, (R)-1-fluoroetilsulfino, (S)-1-fluoroetilsulfino, 2-fluoroetilsulfino, 1,1-difluoroetilsulfino, 2,2-difluoroetilsulfino, 2,2,2-trifluoroetilsulfino, (R)-1-fluoropropilsulfino, (S)-1-fluoropropilsulfino, 2-fluoropropilsulfino, 3-fluoropropilsulfino,

30 1,1-difluoropropilsulfino, 2,2-difluoropropilsulfino, 3,3-difluoropropilsulfino, 3,3,3-trifluoropropilsulfino, (R)-2-fluoro-1-metileilsulfino, (S)-2-fluoro-1-metileilsulfino, (R)-2,2-difluoro-1-metileilsulfino, (S)-2,2-difluoro-1-metileilsulfino, (R)-1,2-difluoro-1-metileilsulfino, (S)-1,2-difluoro-1-metileilsulfino, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metileilsulfino, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metileilsulfino, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilsulfino, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilsulfino, (R)-1-fluorobutilsulfino, (S)-1-fluorobutilsulfino, 2-fluorobutilsulfino, 3-fluorobutilsulfino, 4-fluorobutilsulfino, 1,1-difluorobutilsulfino, 2,2-difluorobutilsulfino, 3,3-difluorobutilsulfino, 4,4-difluorobutilsulfino, 4,4,4-trifluorobutilsulfino, etc.;

40 alquilsulfono C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado es un radical de la fórmula R-S(O)<sub>2</sub>-, donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió más arriba. Como ejemplos se pueden citar fluorometilsulfono, difluorometilsulfono, trifluorometilsulfono, (R)-1-fluoroetilsulfono, (S)-1-fluoroetilsulfono, 2-fluoroetilsulfono, 1,1-difluoroetilsulfono, 2,2-difluoroetilsulfono, 2,2,2-trifluoroetilsulfono, (R)-1-fluoropropilsulfono, (S)-1-fluoropropilsulfono, 2-fluoropropilsulfono, 3-fluoropropilsulfono, 1,1-difluoropropilsulfono, 2,2-difluoropropilsulfono, 3,3-difluoropropilsulfono, 3,3,3-trifluoropropilsulfono, (R)-2-fluoro-1-metileilsulfono, (S)-2-fluoro-1-metileilsulfono, (R)-2,2-difluoro-1-metileilsulfono, (S)-2,2-difluoro-1-metileilsulfono, (R)-1,2-difluoro-1-metileilsulfono, (S)-1,2-difluoro-1-metileilsulfono, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metileilsulfono, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metileilsulfono, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilsulfono, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilsulfono, (R)-1-fluorobutilsulfono, (S)-1-fluorobutilsulfono, 2-fluorobutilsulfono, 3-fluorobutilsulfono, 4-fluorobutilsulfono, 1,1-difluorobutilsulfono, 2,2-difluorobutilsulfono, 3,3-difluorobutilsulfono, 4,4-difluorobutilsulfono, 4,4,4-trifluorobutilsulfono, etc.

50 Radicales heterocíclicos de 3 a 7 miembros comprenden radicales heterocíclicos saturados, los cuales tienen en general 3-, 4-, 5-, 6- o 7 átomos formadores de anillo (miembros de anillo), radicales heterocíclicos no aromáticos insaturados, los cuales tienen en general 5-, 6- o 7 átomos formadores de anillo, y radicales heteroaromáticos, los cuales tienen en general 5-, 6- o 7 átomos formadores de anillo. Los radicales heterocíclicos pueden estar enlazados a través de un átomo de carbono (Enlace con C) o un átomo de nitrógeno (Enlace con N). Radicales heterocíclicos preferidos comprenden 1 átomo de nitrógeno como átomo miembro de anillo y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales como miembros de anillo, los cuales se seleccionan, independientemente uno de otro de O, S y N. De la misma forma radicales heterocíclicos preferidos comprenden 1 heteroátomo como miembro de anillo, el cual se selecciona de O, S y N, y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno adicionales como miembros de anillo.

Ejemplos de radicales heterocíclicos saturados de 3 a 7 miembros comprenden 1- o 2-aziridinilo, 1-, 2- o 3-azetidino, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 1-, 2- o 3-morfolinilo, 1-, 2- o 3-tiomorfolinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1-, 2- o 4-oxazolidinilo, 1-, 3- o 4-isoxazolidinilo, 2-oxiranilo, 2- o 3-oxetanilo, 2- o 3-oxolanilo, 2-, 3- o 4-oxanilo, 1,3-dioxolan-2- o

4-ilo y similares, los cuales pueden ser no sustituidos o pueden portar 1, 2 o 3 de los radicales antes mencionados R<sup>a</sup> y/o R<sup>b</sup>.

5 Radicales heterocíclicos no aromáticos insaturados, son radicales heterocíclicos los cuales tienen en general 5-, 6- o 7 átomos formadores de anillo y que tienen 1 o 2 dobles enlaces que no forman un sistema aromático de electrones p. Ejemplos son 2,3-dihidropirrolilo, 3,4-dihidropirrolilo, 2,3-dihidrofuranilo, 3,4-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrotiofenilo, 3,4-dihidrotiofenilo, 1,2-dihidropiridinilo, 2,3-Dihidropiridinilo, 3,4-dihidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridinilo,

y similares.

10 Los radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros son radicales cíclicos heteroaromáticos, donde el radical cíclico tiene 5 o 6 átomos los cuales forman el anillo (miembros de anillo) y donde generalmente se seleccionan 1, 2, 3 o 4 átomos miembros de anillo entre O, S y N, siendo los otros átomos miembros de anillo átomos de carbono. Más precisamente, los radicales heteroaromáticos comprenden un heteroátomo seleccionado de O, S y N como miembro de anillo y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos adicionales de N como miembros de anillo. Los radicales heteroaromáticos pueden estar enlazados a través de un átomo de carbono (enlace C) o un átomo de nitrógeno (enlace N). Radicales heteroaromáticos preferidos comprenden un átomo de nitrógeno como átomo miembro de anillo y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales como miembros de anillo, los cuales se seleccionan, independientemente uno de otro de O, S y N. Como asunto evidente, solamente uno de los heteroátomos miembros de anillo adicionales puede ser O o S y solamente los radicales heteroaromáticos de 5 miembros pueden comprender O o S como miembros de anillo. Probablemente los radicales heteroaromáticos preferidos comprenden un heteroátomo como miembro de anillo, el cual es seleccionado de O, S y N, y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno adicionales como miembros de anillo. Ejemplos de radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros comprenden 2-, 3-, o 4-piridilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, pirazinilo, 3- o 4-piridazinilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 4-imidazolilo, 1-, 3- o 4-pirazolilo, 1- o 3-[1,2,4]-triazolilo, 1- o 4-[1,2,3]-triazolilo, 1-, 2- o 5-tetrazolilo, 2-, 3- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 3- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 4- o 5-[1,2,3]-oxadiazolilo, [1,2,5]-oxadiazolilo (= furazanil), 3- o 5-[1,2,4]-oxadiazolilo, [1,3,4]-oxadiazolilo, 4- o 5-[1,2,3]-tiadiazolilo, [1,2,5]-tiadiazolilo, 3- o 5-[1,2,4]-tiadiazolilo o [1,3,4]-tiadiazolilo, los cuales pueden ser no sustituidos o pueden portar uno de los radicales antes mencionados R<sup>a</sup> y opcionalmente 1 o 2 de los radicales antes mencionados R<sup>b</sup>.

30 Una persona experimentada apreciará que el radical R<sup>9</sup> puede estar enlazado a cualquiera de los átomos de carbono de la unidad estructural piridina o pirimidina de la fórmula I, sustituyendo así un átomo de hidrógeno. Preferiblemente, R<sup>9</sup> está enlazado en la posición 2 con respecto a la posición 1 del átomo de anillo de nitrógeno y la posición 3 del grupo NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>-Ar.

35 Preferiblemente, Ar es fenilo o un radical aromático de 5 o 6 miembros heteroaromático unido por C, que comprende un átomo de nitrógeno como miembro de anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, independientemente unos de otros, seleccionados de O, S y N, como miembros de anillo los cuales pueden ser no sustituidos o pueden portar 1, 2 o 3 de los radicales antes mencionados R<sup>a</sup> y/o R<sup>b</sup>. Entre estos radicales heteroaromáticos, se prefieren aquellos que comprenden 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno y ningún heteroátomo adicional como miembro de anillos, o 1 o 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo, seleccionados de O y S, como miembros de anillo. Sin embargo, tienilo y furilo se prefieren de forma similar. Radicales heteroaromáticos preferidos Ar son 2- o 3-tienilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 2-, 3- o 5-tiazolilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, en particular 2-tienilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo y 2-piridinilo los cuales pueden ser no sustituidos o pueden portar uno de los radicales antes mencionados R<sup>a</sup> y opcionalmente 1 o 2 de los radicales antes mencionados R<sup>b</sup>. Más preferiblemente, Ar es fenilo el cual puede portar uno de los radicales antes mencionados R<sup>a</sup> y opcionalmente 1 o 2 de los radicales antes mencionados R<sup>b</sup>.

45 Una persona con experiencia en la técnica apreciará que el radical R<sup>9</sup> puede estar enlazado a cualquiera de los átomos de carbono de la unbidad estructural piridina o pirimidina en la fórmula I, sustituyendo como consecuencia un átomo de hidrógeno. De forma preferible, R<sup>9</sup> está enlazado en la posición 2 con respecto a la posición 1 del átomo de nitrógeno del anillo y a la posición 3 del grupo NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>-Ar.

50 De forma preferible, Ar es fenilo o un radical aromático de 5 o 6 miembros heteroaromático unido por C, que comprende un átomo de nitrógeno como miembro de anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, independientemente unos de otros, seleccionados de O, S y N, como miembros de anillo los cuales pueden ser no sustituidos o pueden portar 1, 2 o 3 de los radicales antes mencionados R<sup>a</sup> y/o R<sup>b</sup>. Entre estos radicales heteroaromáticos, se prefieren aquellos que comprenden 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno y ningún heteroátomo adicional como miembro de anillos, o 1 o 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo, seleccionados de O y S, como miembros de anillo. Sin embargo, tienilo y furilo se prefieren de forma similar. Radicales heteroaromáticos preferidos Ar son 2- o 3-tienilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 2-, 3- o 5-tiazolilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, en particular 2-tienilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo y 2-piridinilo los cuales pueden ser no sustituidos o pueden portar uno de los radicales antes mencionados R<sup>a</sup> y opcionalmente 1 o 2 de los radicales antes mencionados R<sup>b</sup>. Más preferiblemente, Ar es fenilo el cual puede portar uno de los radicales antes mencionados R<sup>a</sup> y opcionalmente 1 o 2 de los radicales antes mencionados R<sup>b</sup>.



De forma preferible, el radical aromático Ar porta un radical R<sup>a</sup> y opcionalmente uno o dos radicales adicionales R<sup>b</sup> como se mencionó más arriba, siendo R<sup>b</sup> seleccionado particularmente de metilo, metilo fluorado, halógeno, de forma más preferible de flúor o cloro.

5 Los ya mencionados radicales de 5 miembros heteroaromáticos Ar de forma preferible portan un radical R<sup>a</sup> en la posición 3 (con respecto a la posición del radical SO<sub>2</sub>-) y opcionalmente uno o dos radicales adicionales R<sup>b</sup>, los cuales son de forma preferible seleccionados de halógeno, en particular flúor o cloro.

Fenilo y los radicales heteroaromáticos de 6 miembros antes mencionados Ar de forma preferible portan un radical R<sup>a</sup> en la posición 4 (con respecto a la posición del radical SO<sub>2</sub>-) y opcionalmente uno o dos radicales adicionales R<sup>b</sup>, los cuales son de forma preferible seleccionados de halógeno, en particular flúor o cloro.

10 En una realización muy preferida de la invención Ar es un fenilo que porta un radical R<sup>a</sup> en la posición 4 del anillo fenilo y opcionalmente 1 o 2 radicales adicionales R<sup>b</sup>, los cuales son de forma preferible seleccionados de halógeno, en particular de entre flúor o cloro.

15 En otra realización preferida de la invención Ar es 2-pirimidinilo que porta un radical R<sup>a</sup> en la posición 5 del anillo pirimidina y opcionalmente 1 o 2 radicales adicionales R<sup>b</sup>, los cuales son de forma preferible seleccionados de halógeno, en particular de entre flúor o cloro.

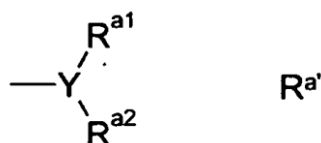
En una realización adicional preferida de la invención Ar es 5-pirimidinilo que porta un radical R<sup>a</sup> en la posición 2 del anillo pirimidina y opcionalmente 1 o 2 radicales adicionales R<sup>b</sup>, los cuales son de forma preferible seleccionados de halógeno, en particular de entre flúor o cloro.

20 En una realización adicional preferida de la invención Ar es 2-tienilo que porta un radical R<sup>a</sup> en la posición 3 del anillo tiofeno y opcionalmente 1 o 2 radicales adicionales R<sup>b</sup>, los cuales son de forma preferible seleccionados de halógeno, en particular de entre flúor o cloro.

25 En una realización preferida Ar porta 1 radical R<sup>a</sup> el cual se selecciona del grupo consistente de Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, 1-aziridinilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, donde los cuatro últimos radicales pueden estar fluorados, un grupo fenilo y un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros enlazado vía C que comprende un átomo de nitrógeno como miembro de anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, independientemente unos de otros, seleccionados de O, S y N, donde los últimos dos radicales mencionados pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado y NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; y donde Ar puede portar 1 o 2 radicales adicionales R<sup>b</sup>, los cuales son, independientemente uno de otro, seleccionados de halógeno, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi. En esta realización R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> son, independientemente unos de otros, de forma preferible seleccionados de H, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo y fluorinated C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquil. De forma preferible uno de los radicales R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> es diferente de hidrógeno. Uno de los radicales R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> puede ser también C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoxi.

30

En una realización muy preferida, el radical Ar de forma preferible porta un radical R<sup>a</sup>, el cual tiene la fórmula R<sup>a</sup>



35

donde

Y es N, CH o CF,

R<sup>a1</sup> y R<sup>a2</sup> son independientemente uno de otro seleccionados de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> fluorado, asumiendo que cuando Y es CH o CF uno de los radicales R<sup>a1</sup> o R<sup>a2</sup> puede ser también hidrógeno o flúor, o

40 R<sup>a1</sup> y R<sup>a2</sup> juntos forman un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub> donde 1 o 2 de los átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por flúor, hidroxilo, oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoxi, donde una unidad estructural CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazadas por O, S, S=O, SO<sub>2</sub> o N-R<sup>c</sup>, R<sup>c</sup>, cuando son hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo y donde k es 2, 3, 4, 5 o 6;

En particular

Ra1 o Ra2 son independientemente uno de otro seleccionados de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> fluorado, en particular fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo, asumiendo que cuando Y es CH o CF uno de los radicales R<sup>a1</sup> o R<sup>a2</sup> puede ser también hidrógeno o flúor, o

- 5 R<sup>a1</sup> y R<sup>a2</sup> forman un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub> donde 1 o 2 de los átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por flúor y donde k es 2, 3 o 4, en particular CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CHF-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CHF-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CHF-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>.

En el caso de que Ra1 y Ra2 son diferentes uno de otro, el radical de la ya citada fórmula Ra' pueden tener bien configuración (R)- o (S) con respecto a la unidad estructural Y.

- 10 Ejemplos para radicales preferidos R<sup>a1</sup> comprenden isopropilo, (R)-1-fluoroetilo, (S)-1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, (R)-1-fluoropropilo, (S)-1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1,1-difluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, (R)-2-fluoro-1-metiletilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilo ciclopropilo, ciclobutilo, 1-fluorociclopropilo, y 2-fluorociclopropilo.

- 15 También se prefieren radicales R<sup>a1</sup> donde uno de R<sup>a1</sup> o R<sup>a2</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoxi y el otro de R<sup>a1</sup> o R<sup>a2</sup> se selecciona de H, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo, en particular metilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> fluorado, en particular fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. Como ejemplos se pueden citar N-metoxi-N-metilamino, N-metoxiamino y N-etoxiamino.

- 20 Radicales preferidos de la fórmula R<sup>a1</sup> también comprenden aquellos donde Y es nitrógeno y donde R<sup>a1</sup> y R<sup>a2</sup> forman un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> donde 1 o 2 de los átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi o oxo y donde t es 2, 3, 4 o 5. Como ejemplos se pueden citar azetidín-1-ilo, 2-metilazetidín-1-ilo, (S)-2-metilazetidín-1-ilo, (R)-2-metilazetidín-1-ilo, 3-fluoroazetidín-1-ilo, 3-metoxiazetidín-1-ilo, 3-hidroxiazetidín-1-ilo, 1,3-oxazol-5-ilo, pirrolidín-1-ilo, (S)-2-fluoropirrolidín-1-ilo, (R)-2-fluoropirrolidín-1-ilo, 3-fluoropirrolidín-1-ilo, (S)-3-fluoropirrolidín-1-ilo, (R)-3-fluoropirrolidín-1-ilo, 2,2-difluoropirrolidín-1-ilo, 3,3-difluoropirrolidín-1-ilo, 2-metilpirrolidín-1-ilo, (S)-2-metilpirrolidín-1-ilo, (R)-2-metilpirrolidín-1-ilo, 3-metilpirrolidín-1-ilo, (S)-3-metilpirrolidín-1-ilo, (R)-3-metilpirrolidín-1-ilo, 2,2-dimetilpirrolidín-1-ilo, 3,3-dimetilpirrolidín-1-ilo, 2-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, (S)-2-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, (R)-2-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, 3-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, (S)-3-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, (R)-3-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, 2-oxopirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, 2-metilpiperidín-1-ilo, (S)-2-metilpiperidín-1-ilo y (R)-2-metilpiperidín-1-ilo.

- 30 De la misma forma se prefieren radicales R<sup>a1</sup>, donde R<sup>a1</sup> y R<sup>a2</sup> juntos forman un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub> donde 1 o 2 de los átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por flúor, hidroxilo, oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoxi, donde una unidad estructural CH<sub>2</sub> se reemplaza por O, S, S=O, SO<sub>2</sub> o N-R<sup>c</sup>, R<sup>c</sup>, cuando son hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo y donde u es 2, 3, 4, 5 o 6. Ejemplos para radicales preferidos de la fórmula R<sup>a1</sup> también comprenden 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-(1,1-dioxo)tiomorfolinilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 2-oxo-oxazolidín-3-ilo, pirrolidín-2-ilo, (S)-pirrolidín-2-ilo, (R)-pirrolidín-2-ilo, pirrolidín-3-ilo, (S)-pirrolidín-3-ilo, (R)-pirrolidín-3-ilo, 2-fluoropirrolidín-1-ilo, 1-metilpirrolidín-2-ilo, (S)-1-metilpirrolidín-2-ilo, (R)-1-metilpirrolidín-2-ilo, 1-metilpirrolidín-3-ilo, (S)-1-metilpirrolidín-3-ilo y (R)-1-metilpirrolidín-3-ilo.

- 35 Entre los radicales de la fórmula Ra' se prefieren aquellos que portan 1, 2, 3 o 4, en particular 1, 2 o 3 átomos de flúor.

- 40 En una realización adicional preferida Ar porta un radical R<sup>a</sup>, el cual se selecciona de radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros que tienen como miembros de anillo 1 heteroátomo seleccionados de O, S y N y los cuales pueden tener adicionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros de anillo, y donde el radical heteroaromático de 5 o 6 miembros puede portar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, CN, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, di-Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> amino, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilo, di-Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aminocarbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilamino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo amino fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo oxo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo oxo fluorado, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo fluorado y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo fluorado. Entre estos radicales R<sup>a</sup>, se da preferencia a radicales seleccionados de 2-, 3-, o 4-piridilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, pirazinilo, 3- o 4-piridazinilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 1-, 3- o 5-[1,2,4]-triazolilo, 1-, 4- o 5-[1,2,3]-triazolilo, 1- o 5-(1H)-tetrazolilo, 2- o 5-(2H)-tetrazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 4- o 5-[1,2,3]-oxadiazolilo, 3- o 4-[1,2,5]-oxadiazolilo (= furazani), 3- o 5-[1,2,4]-oxadiazolilo, 2- o 5-[1,3,4]-oxadiazolilo, 4- o 5-[1,2,3]-tiadiazolilo, 3- o 4-[1,2,5]-tiadiazolilo, 3- o 5-[1,2,4]-tiadiazolilo o 2- o 5-[1,3,4]-tiadiazolilo, en particular a partir de 2- o 3-furanilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2 o 5-[1,3,4]-tiadiazolilo, 1-, 3- o 5-[1,2,4]-triazolilo, 1-, 4- o 5-[1,2,3]-triazolilo, 1- o 5-(1H)-tetrazolilo y 2- o 5-(2H)-tetrazolilo, y específicamente from 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, en particular 1-pirazolilo, y 2-, 4- o 5-oxazolilo, en particular 4- o 5-oxazolilo. El radical heteroaromático puede ser no sustituido o puede portar 1 a 3 sustituyentes como se indica más arriba. Sustituyentes preferidos sobre el R<sup>a</sup> heteroaromático son seleccionados de halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado.

5 En una realización adicional preferida Ar porta 1 radical  $R^a$  el cual se selecciona del grupo consistente de  $(CH_2)_vCF_3$ ,  $(CH_2)_vCHF_2$ ,  $(CH_2)_vCH_2F$ ,  $O(CH_2)_vCF_3$ ,  $O(CH_2)_vCHF_2$ ,  $O(CH_2)_vCH_2F$ , donde v es 0, 1, 2 o 3. En esta realización Ar may también carry 1 o 2 radicales adicionales  $R^b$ , los cuales son , independientemente uno de otro, seleccionados de halógeno, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi. De forma preferible Ar no porta un radical adicional  $R^b$ . En esta realización Ar es de forma preferible fenilo el cual porta 1 radical  $R^a$  el cual se selecciona del grupo consistente de  $(CH_2)_vCF_3$ ,  $(CH_2)_vCHF_2$ ,  $(CH_2)_vCH_2F$ ,  $O(CH_2)_vCF_3$ ,  $O(CH_2)_vCHF_2$ ,  $O(CH_2)_vCH_2F$ , donde v es 0, 1, 2 o 3. En esta realización Ar es de forma preferible fenilo, el cual porta  $R^a$  en la posición 4 con respecto al grupo  $SO_2$ .

10 En otra realización de la invención, Ar porta 1 radical  $R^a$  el cual se selecciona del grupo consistente de Alquenilo  $C_2-C_6$ , alquenilo fluorado  $C_2-C_6$ , Hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , Alcoxi  $C_1-C_6$ - $C_1-C_4$ -alquilo, Hidroxialcoxi  $C_1-C_6$ , Alcoxi  $C_1-C_4$ -alcoxi  $C_1-C_6$ ,  $COOH$ ,  $CH_2NR^4R^5$ ,  $ONR^4R^5$ ,  $NHC(O)NR^4R^5$ ,  $C(O)NR^4R^5$ ,  $SO_2NR^4R^5$ , Alquilo  $C_1-C_6$  carbonilo, fluorinated  $C_2-C_6$ -alquilcarbonilo, Alquilo  $C_1-C_6$ carbonilamino, alquilo  $C_1-C_6$  carbonilo amino fluorado, Alquilo  $C_1-C_6$  carboniloxi, alquilo  $C_1-C_6$  carboniloxi fluorado, Alcoxi  $C_1-C_6$  carbonilo, Alqiltio  $C_1-C_6$ , alquiltio  $C_1-C_6$  fluorado, Alquilo  $C_1-C_6$  sulfinito, Alquilo  $C_1-C_6$  sulfonilo, alquilo  $C_1-C_6$  sulfinito fluorado, alquilo  $C_1-C_6$  sulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, fenoxi, benciloxi, piridina-2-  
15 iloxi, y un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros enlazado a través de N, donde los últimos seis radicales mencionados pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $OH$ ,  $CN$ , Alquilo  $C_1-C_6$ , Cicloalquilo  $C_3-C_6$ , Alcoxi  $C_1-C_6$ , alquilo  $C_1-C_6$  fluorado, cicloalquilo  $C_3-C_6$  fluorado, alcoxi  $C_1-C_6$  fluorado, Hidroxialquilo  $C_1-C_6$ ,  $C_1-C_4$ -alcoxi- $C_2-C_4$ -alquilo, Hidroxialcoxi  $C_1-C_6$ ,  $C_1-C_4$ -alcoxi- $C_2-C_4$ -alcoxi, Alquilo  $C_1-C_6$  carbonilo, Alquilo  $C_1-C_6$ amino, di-Alquilo  $C_1-C_6$ amino, Alquilo  $C_1-C_6$ aminocarbonilo, alquilo  $C_1-C_6$  carbonilo fluorado, Alquilo  $C_1-C_6$ carbonilamino, alquilo  $C_1-C_6$  carbonilo amino fluorado, Alquilo  $C_1-C_6$  carboniloxi, alquilo  $C_1-C_6$  carboniloxi fluorado, Alcoxi  $C_1-C_6$  carbonilo, Alqiltio  $C_1-C_6$ , alquiltio  $C_1-C_6$  fluorado, Alquilo  $C_1-C_6$  sulfinito, Alquilo  $C_1-C_6$  sulfonilo, alquilo  $C_1-C_6$  sulfinito fluorado y alquilo  $C_1-C_6$  sulfonilo fluorado.

25 En otra realización de la invención, Ar es fenilo, el cual porta 1 radical  $R^a$  y al menos un radical  $R^b$  y donde  $R^a$  y un radical  $R^b$  están enlazados a dos átomos de carbono adyacentes del fenilo y forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros el cual está fusionado al anillo fenilo y el cual es no sustituido o puede portar 1, 2 o 3 radicales como se indica más arriba. Ejemplos de un anillo fenilo fusionado a un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado comprenden indenilo, indanilo, naftilo, tetralin, benzofuranilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxatiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazinilo, dihydrobenzoxazinilo, chinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, cromenilo, cromanilo y similares, los cuales pueden ser no sustituidos o pueden portar 1, 2 o 3 de los radicales antes mencionados. Sustituyentes preferidos para el anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado fusionado al anillo fenilo son seleccionados de halógeno,  $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_1-C_4$ -alcoxi, alquilo  $C_1-C_4$  fluorado y alcoxi  $C_1-C_4$  fluorado.

30 Específicamente,  $R^a$  se selecciona de  $C_1-C_4$ -alquilo, alquilo  $C_1-C_4$  fluorado, en particular  $(CH_2)_vCF_3$ ,  $(CH_2)_vCHF_2$  y  $(CH_2)_vCH_2F$ ,  $C_1-C_4$ -alcoxi y alcoxi  $C_1-C_4$  fluorado, en particular  $O(CH_2)_vCF_3$ ,  $O(CH_2)_vCHF_2$  y  $O(CH_2)_vCH_2F$ .

35 Alternativamente,  $R^a$  es específicamente seleccionados de un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros que tienen como miembros de anillo 1 heteroátomo seleccionados de O, S y N y los cuales pueden tener adicionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros de anillo, y donde el radical heteroaromático de 5 o 6 miembros puede estar sustituido tal como se describe más arriba. Radicales heteroaromáticos preferidos de 5 o 6 miembros  $R^a$  y sustituyentes preferidos de los mismos son como se describe más arriba.

40 Más específicamente, Ar es fenilo el cual porta, de forma preferible en la posición 4 con respecto a la posición 1 del grupo sulfonilo, un radical  $R^a$  el cual se selecciona de  $C_1-C_4$ -alquilo, alquilo  $C_1-C_4$  fluorado, en particular  $(CH_2)_vCF_3$ ,  $(CH_2)_vCHF_2$  y  $(CH_2)_vCH_2F$ ,  $C_1-C_4$ -alcoxi, alcoxi  $C_1-C_4$  fluorado, en particular  $O(CH_2)_vCF_3$ ,  $O(CH_2)_vCHF_2$  y  $O(CH_2)_vCH_2F$ , y un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros como se describe más arriba.

45 El radical  $R^1$  es de forma preferible H,  $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_3-C_4$ -cicloalquilo,  $C_3-C_4$ -cicloalquilmetilo,  $C_3-C_4$ -alquenilo, alquilo  $C_2-C_4$  fluorado, cicloalquilo  $C_3-C_4$  fluorado, cicloalquilmetilo  $C_3-C_4$  fluorado, alquenilo  $C_3-C_4$  fluorado, formilo o  $C_1-C_3$ -alquilcarbonilo, en particular H,  $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_3-C_4$ -alquenilo, alquilo  $C_2-C_4$  fluorado, alquenilo  $C_3-C_4$  fluorado, más preferiblemente H, metilo, etilo, n-propilo, alquilo  $C_2-C_3$  fluorado o 1-propen-3-ilo (alil), específicamente H, metilo o n-propilo, en particular n-propilo.

50 Una realización preferida de la invención se relaciona con compuestos, donde  $R^{1a}$  es Hidrógeno En estos compuestos  $R^1$  tiene el significado dado más arriba y es de forma preferible diferente de hidrógeno En particular  $R^1$  es N-propilo. En esta realización  $R^{2a}$  es de forma preferible hidrógeno mientras  $R^2$  es de forma preferible hidrógeno, metilo o metilo fluorado. En particular, ambos  $R^{2a}$  y  $R^2$  son hidrógeno o uno de los radicales  $R^{2a}$  y  $R^2$  es Hidrógeno mientras el otro es metilo. En esta realización ambos  $R^{8a}$  y  $R^8$  son de forma preferible hidrógeno

55 En una realización adicional preferida,  $R^{1a}$  es diferente de hidrógeno y es de forma preferible  $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_3-C_4$ -alquenilo, alquilo  $C_2-C_4$  fluorado, alquenilo  $C_3-C_4$  fluorado, más preferiblemente metilo, n-propilo, alquilo  $C_2-C_3$  fluorado o 1-propen-3-ilo, en particular n-propilo. En estos compuestos  $R^1$  tiene el significado dado más arriba. En particular  $R^1$  es H, metilo o n-propilo. En esta realización,  $R^1$  y  $R^{1a}$  tienen el mismo significado y son en particular ambos metilo o ambos n-propilo. En esta realización  $R^{2a}$  es de forma preferible hidrógeno mientras  $R^2$  es de forma preferible hidrógeno, metilo

o metilo fluorado. En particular ambos  $R^{2a}$  y  $R^2$  son hidrógeno o uno de los radicales  $R^{2a}$  y  $R^2$  es Hidrógeno mientras el otro es metilo. En esta realización ambos,  $R^{8a}$  y  $R^8$  son de forma preferible hidrógeno

5 En una realización adicional preferida,  $R^{2a}$  y  $R^{1a}$  juntos son  $(CR^6R^7)_n$  siendo n 2, 3 o 4 y específicamente 3.  $R^6$  y  $R^7$  son de forma preferible H.  $R^2$  es de forma preferible hidrógeno En estos compuestos  $R^1$  tiene el significado dado más arriba. En particular  $R^1$  es H, n-propilo, 1-propen-3-ilo. En esta realización ambos  $R^{8a}$  y  $R^8$  son de forma preferible hidrógeno.

En una realización adicional preferida,  $R^{8a}$  y  $R^{1a}$  juntos son  $(CR^6R^7)_s$  siendo s 2 o 3 y específicamente 2.  $R^6$  y  $R^7$  son de forma preferible H.  $R^2$  y  $R^{2a}$  son de forma preferible H.  $R^8$  es de forma preferible hidrógeno En estos compuestos,  $R^1$  tiene el significado dado más arriba. En particular,  $R^1$  es H, n-propilo, 1-propen-3-ilo y específicamente H o n-propilo.

10 En una realización adicional preferida,  $R^1$  y  $R^{1a}$  juntos son  $(CR^6R^7)_r$  siendo r 3, 4 o 5 y específicamente 4.  $R^6$  y  $R^7$  son de forma preferible H. En esta realización ambos  $R^{2a}$  y  $R^2$  así como ambos  $R^{8a}$  y  $R^8$  son de forma preferible hidrógeno.

Una realización preferida de la invención se relaciona con compuestos de la fórmula I, donde X es CH.

Otra realización preferida de la invención se relaciona con compuestos de la fórmula I, donde X es N.

De forma preferible,  $R^3$  es H o metilo y más preferiblemente H.

15 Una realización preferida de la invención se relaciona con compuestos de la fórmula I, donde  $R^9$  se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, en particular metilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, en particular metoxi, e hidrógeno.

En una realización adicional preferida,  $R^9$  está enlazado junto al nitrógeno del anillo de la unidad estructural piridina y pirimidina, y  $R^9$  es de forma preferible C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, en particular metoxi.

En una realización adicional preferida  $R^9$  está enlazado junto al nitrógeno del anillo de la unidad estructural piridina y pirimidina respectivamente, y  $R^9$  es de forma preferible C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, en particular metilo.

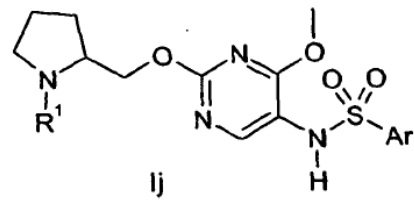
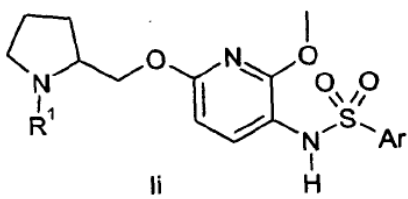
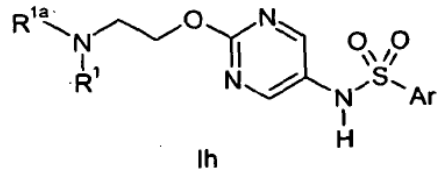
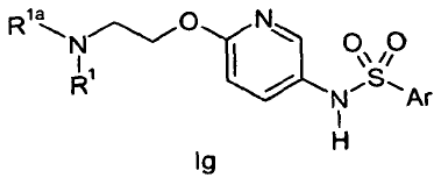
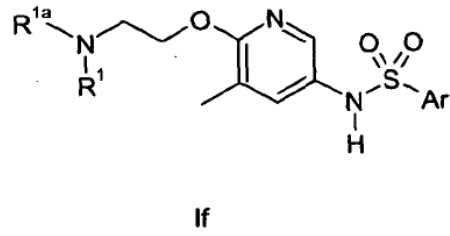
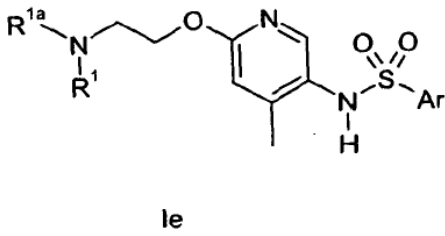
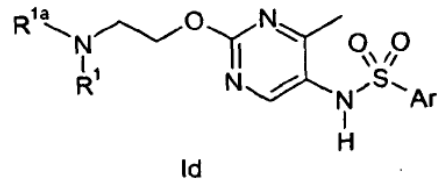
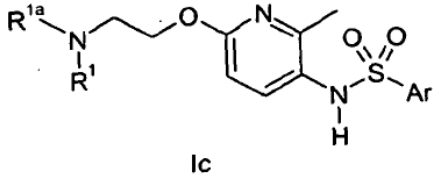
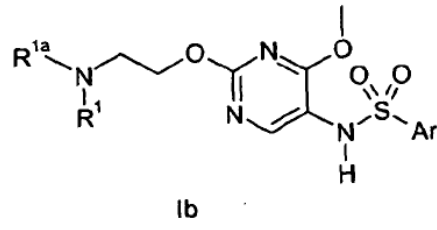
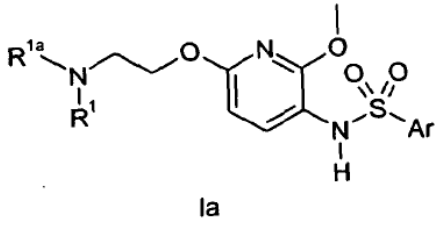
20 Otra realización preferida se relaciona con compuestos donde X es CH, y  $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  son H,  $R^9$  es metoxi y Ra y Ar son como se definió más arriba.

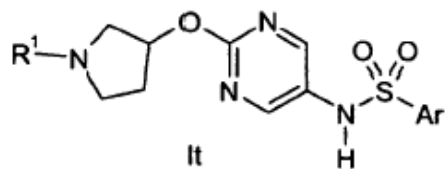
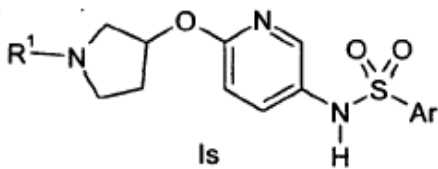
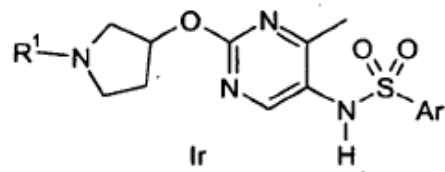
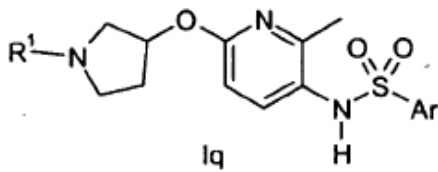
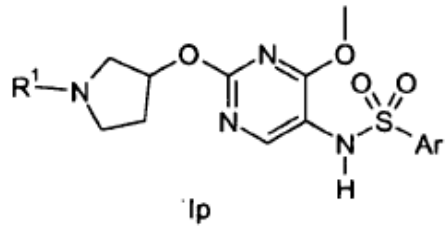
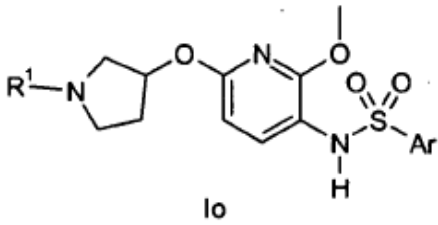
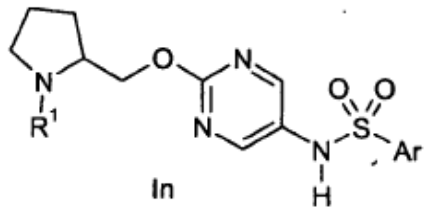
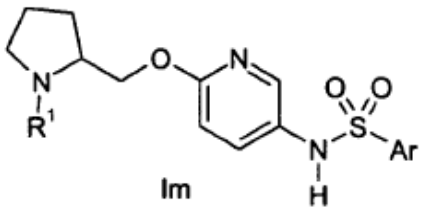
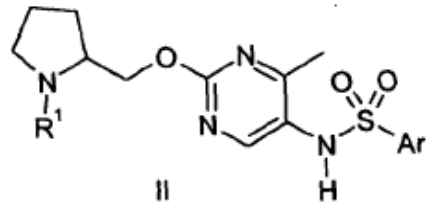
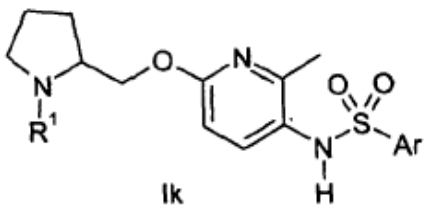
Otra realización preferida se relaciona con compuestos donde X es N,  $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^8$  y  $R^{8a}$  son H,  $R^9$  es metoxi y  $R^a$  y Ar son como se definió más arriba.

En una realización preferida, Ar (junto con  $R^a$ ) tiene uno de los significados dados en la Tabla B más abajo.

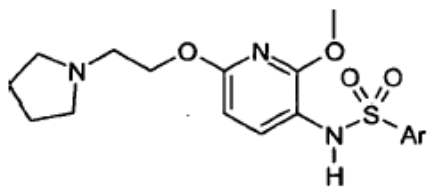
25 Realizaciones preferidas de la invención son compuestos de las siguientes fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im, In, Io, Ip, Iq, Ir, Is, It, Iu, Iv, Iw, Ix, Iy, y Iz y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de los mismos. Con respecto al átomo de carbono que porta cuatro grupos diferentes, los compuestos de la fórmula Ii, Ij, Ik, Il, Im, In, Io, Ip, Iq, Ir, es y It pueden existir como enantiómeros R o enantiómeros S así como mezclas de los enantiómeros tales como mezclas racémicas. Las realizaciones preferidas incluyen los enantiómeros S y R de Ii, Ij, Ik, Il, Im, In, Io, Ip, Iq, Ir, Is, y It y las mezclas de los enantiómeros.

30 En los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im, In, Io, Ip, Iq, Ir, Is, It,  $R^1$ , Ar y  $R^{1a}$  son como se definió más arriba dándose preferencia en particular a los compuestos donde  $R^1$ , Ar y  $R^{1a}$  tienen uno de los significados preferidos.

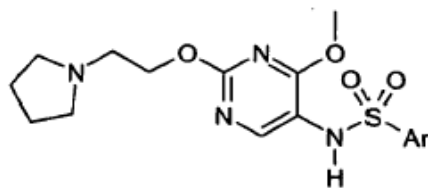




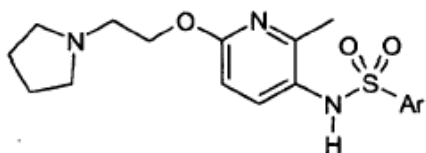
En los compuestos de las fórmulas lb, lw, lx, ly e lz, Ar es como se definió arriba dándose preferencia particular a aquellos compuestos donde Ar tiene uno de los significados preferidos.



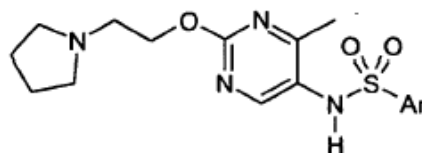
Iu



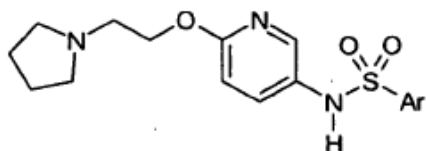
Iv



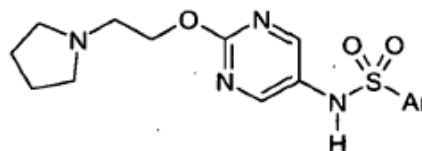
Iw



Ix



Iy



Iz

Ejemplos de los compuestos preferidos de la fórmula I se dan en las siguientes tablas A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7, A-8, A-9, A-10, A-11, A-12, A-13, A-14, A-15, A-16, A-17, A-18, A-19, A-20, B-1, B-2, B-3, B-4, B-5, y B-6.

5 Tabla A-1: Compuestos de la fórmula Ia, donde  $R^{1a}$  es H y Ar y  $R^1$  tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

Tabla A-2: Compuestos de la fórmula Ib, donde  $R^{1a}$  es H y Ar y  $R^1$  tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

Tabla A-3: Compuestos de la fórmula Ic, donde  $R^{1a}$  es H y Ar y  $R^1$  tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

10 Tabla A-4: Compuestos de la fórmula Id, donde  $R^{1a}$  es H y Ar y  $R^1$  tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

Tabla A-5: Compuestos de la fórmula Ie, donde  $R^{1a}$  es H y Ar y  $R^1$  tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

15 Tabla A-6: Compuestos de la fórmula If, donde  $R^{1a}$  es H y Ar y  $R^1$  tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

Tabla A-7: Compuestos de la fórmula Ig, donde Ar y  $R^1$  tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

Tabla A-8: Compuestos de la fórmula Ih, donde Ar y  $R^1$  tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

Tabla A-9: Compuestos de la fórmula Ii, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, donde Ar y  $R^1$  tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

20 Tabla A-10: Compuestos de la fórmula Ij, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, donde Ar y  $R^1$  tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

Tabla A-11: Compuestos de la fórmula Ik, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, donde Ar y R<sup>1</sup> tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

Tabla A-12: Compuestos de la fórmula Il, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, donde Ar y R<sup>1</sup> tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

5 Tabla A-13: Compuestos de la fórmula Im, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, donde Ar y R<sup>1</sup> tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

Tabla A-14: Compuestos de la fórmula In, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, donde Ar y R<sup>1</sup> tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

10 Tabla A-15: Compuestos de la fórmula Io, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, donde Ar y R<sup>1</sup> tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

Tabla A-16: Compuestos de la fórmula Ip, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, donde Ar y R<sup>1</sup> tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

Tabla A-17: Compuestos de la fórmula Iq, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, donde Ar y R<sup>1</sup> tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

15 Tabla A-18: Compuestos de la fórmula Ir, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, donde Ar y R<sup>1</sup> tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

Tabla A-19: Compuestos de la fórmula Is, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, donde Ar y R<sup>1</sup> tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

20 Tabla A-20: Compuestos de la fórmula It, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, donde Ar y R<sup>1</sup> tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

Tabla A

No.	R <sup>1</sup>	Ar
1.	metilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
2.	metilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
3.	metilo	4-cianofenilo
4.	metilo	4-metilfenilo
5.	metilo	4-etilfenilo
6.	metilo	4-propilfenilo
7.	metilo	4-metoxifenilo
8.	metilo	4-fluorofenilo
9.	metilo	4-clorofenilo
10.	metilo	4-bromofenilo
11.	metilo	3-(trifluorometil)fenilo
12.	metilo	4-(trifluorometil)fenilo



No.	R <sup>1</sup>	Ar
13.	metilo	2-(trifluorometil)fenilo
14.	metilo	3,4-difluorofenilo
15.	metilo	4-bromo-3-fluorofenilo
16.	metilo	4-bromo-2-fluorofenilo
17.	metilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
18.	metilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
19.	metilo	4-idroksifenilo
20.	metilo	4-isopropilfenilo
21.	metilo	4-sec-butilfenilo
22.	metilo	4-isobutilfenilo
23.	metilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
24.	metilo	4-vinilfenilo
25.	metilo	4-isopropenilfenilo
26.	metilo	4-(fluorometil)fenilo
27.	metilo	3-(fluorometil)fenilo
28.	metilo	2-(fluorometil)fenilo
29.	metilo	4-(difluorometil)fenilo
30.	metilo	3-(difluorometil)fenilo
31.	metilo	2-(difluorometil)fenilo
32.	metilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
33.	metilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
34.	metilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
35.	metilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
36.	metilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
37.	metilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
38.	metilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
39.	metilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
40.	metilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

41.	metilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
42.	metilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
43.	metilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
44.	metilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
45.	metilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
46.	metilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
47.	metilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
48.	metilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
49.	metilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
50.	metilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
51.	metilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
52.	metilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
53.	metilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
54.	metilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
55.	metilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
56.	metilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
57.	metilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
58.	metilo	4-etoxifenilo
59.	metilo	4-propoxifenilo
60.	metilo	4-isopropoxifenilo
61.	metilo	4-butoxifenilo
62.	metilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
63.	metilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
64.	metilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
65.	metilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
66.	metilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
67.	metilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
68.	metilo	4-ciclopropilfenilo
69.	metilo	4-ciclobutilfenilo

## ES 2 360 254 T3

70.	metilo	4-ciclopentilfenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
71.	metilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
72.	metilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
73.	metilo	4-(1-idroxi-1-metiletil)-fenilo
74.	metilo	4-(2-idroxi-2-metilpropil)-fenilo
75.	metilo	4-acetilfenilo
76.	metilo	4-carboxifenilo
77.	metilo	4-(O-bencil)-fenilo
78.	metilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
79.	metilo	4-(CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-fenilo
80.	metilo	4-(NH-CO-NH <sub>2</sub> )-fenilo
81.	metilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
82.	metilo	4-(fluorometilsulfanil)fenilo
83.	metilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
84.	metilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
85.	metilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
86.	metilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
87.	metilo	4-(metoxiamino)-fenilo
88.	metilo	4-(etoxiamino)-fenilo
89.	metilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
90.	metilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
91.	metilo	4-(azetidid-1-il)-fenilo
92.	metilo	4-(2-metilazetidid-1-il)-fenilo
93.	metilo	4-((S)-2-metilazetidid-1-il)-fenilo
94.	metilo	4-((R)-2-metilazetidid-1-il)-fenilo
95.	metilo	4-(3-fluoroazetidid-1-il)-fenilo
96.	metilo	4-(3-metoxiazetidid-1-il)-fenilo
97.	metilo	4-(3-idroxiazetidid-1-il)-fenilo
98.	metilo	4-(pirrolidid-1-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

99.	metilo	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
100.	metilo	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
101.	metilo	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
102.	metilo	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
103.	metilo	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
104.	metilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
105.	metilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
106.	metilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
107.	metilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
108.	metilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
109.	metilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
110.	metilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
111.	metilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
112.	metilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
113.	metilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
114.	metilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
115.	metilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
116.	metilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
117.	metilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
118.	metilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
119.	metilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
120.	metilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
121.	metilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
122.	metilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
123.	metilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
124.	metilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
125.	metilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
126.	metilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo

No.	R <sup>1</sup>	Ar
127.	metilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
128.	metilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
129.	metilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
130.	metilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
131.	metilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
132.	metilo	4-((R)-3-trifluorometilpyn-olidin-1-il)-fenilo
133.	metilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
134.	metilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
135.	metilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
136.	metilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
137.	metilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
138.	metilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
139.	metilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
140.	metilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
141.	metilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
142.	metilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
143.	metilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
144.	metilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
145.	metilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
146.	metilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
147.	metilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
148.	metilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
149.	metilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
150.	metilo	4-(furan-2-il)-fenilo
151.	metilo	4-(furan-3-il)-fenilo
152.	metilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
153.	metilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
154.	metilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

155.	metilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
156.	metilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
157.	metilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
158.	metilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
159.	metilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
160.	metilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
161.	metilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
162.	metilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
163.	metilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
164.	metilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
165.	metilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
166.	metilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
167.	metilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
168.	metilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
169.	metilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
170.	metilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
171.	metilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
172.	metilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
173.	metilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
174.	metilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
175.	metilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
176.	metilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
177.	metilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
178.	metilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
179.	metilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
180.	metilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
181.	metilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
182.	metilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
183.	metilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

184.	metilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
185.	metilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
186.	metilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
187.	metilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
188.	metilo	4-furazan-3-il-fenilo
189.	metilo	4-(pirid-2-il)-fenilo
190.	metilo	4-(pirid-3-il)-fenilo
191.	metilo	4-(pirid-4-il)-fenilo
192.	metilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
193.	metilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
194.	metilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
195.	metilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
196.	metilo	2-clorotiofen-5-ilo
197.	metilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
198.	metilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
199.	metilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
200.	metilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
201.	metilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
202.	metilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
203.	metilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
204.	metilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
205.	metilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
206.	metilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
207.	metilo	tiazol-2-ilo
208.	metilo	4-metiltiazol-2-ilo
209.	metilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
210.	metilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
211.	metilo	5-metiltiazol-2-ilo
212.	metilo	5-isopropiltiazol-2-ilo

## ES 2 360 254 T3

213.	metilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
214.	metilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
215.	metilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
216.	metilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
217.	metilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
218.	metilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
219.	metilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
220.	metilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
221.	metilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
222.	metilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
223.	metilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
224.	metilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
225.	metilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
226.	metilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
227.	metilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
228.	metilo	3-bromo-2-cloropirid-5-ilo
229.	metilo	2-(4-morfolino)pirid-5-ilo
230.	metilo	2-fenoxipirid-5-ilo
231.	metilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
232.	metilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
233.	metilo	8-quinolilo
234.	metilo	5-isoquinolilo
235.	metilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
236.	metilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
237.	metilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
238.	metilo	benzotiazol-6-ilo
239.	metilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
240.	metilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo



No.	R <sup>1</sup>	Ar
241.	metilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
242.	metilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
243.	metilo	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazolilo
244.	etilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
245.	etilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
246.	etilo	4-cianofenilo
247.	etilo	4-metilfenilo
248.	etilo	4-etilfenilo
249.	etilo	4-propilfenilo
250.	etilo	4-metoxifenilo
251.	etilo	4-fluorofenilo
252.	etilo	4-clorofenilo
253.	etilo	4-bromofenilo
254.	etilo	3-(trifluorometil)fenilo
255.	etilo	4-(trifluorometil)fenilo
256.	etilo	2-(trifluorometil)fenilo
257.	etilo	3,4-difluorofenilo
258.	etilo	4-bromo-3-fluorofenilo
259.	etilo	4-bromo-2-fluorofenilo
260.	etilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
261.	etilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
262.	etilo	4-hidroxifenilo
263.	etilo	4-isopropilfenilo
264.	etilo	4-sec-butilfenilo
265.	etilo	4-isobutilfenilo
266.	etilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
267.	etilo	4-vinilfenilo
268.	etilo	4-isopropenilfenilo

## ES 2 360 254 T3

269.	etilo	4-(fluorometil)fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
270.	etilo	3-(fluorometil)fenilo
271.	etilo	2-(fluorometil)fenilo
272.	etilo	4-(difluorometil)fenilo
273.	etilo	3-(difluorometil)fenilo
274.	etilo	2-(difluorometil)fenilo
275.	etilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
276.	etilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
277.	etilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
278.	etilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
279.	etilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
280.	etilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
281.	etilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
282.	etilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
283.	etilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
284.	etilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
285.	etilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
286.	etilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
287.	etilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
288.	etilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
289.	etilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
290.	etilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
291.	etilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
292.	etilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
293.	etilo	4-((S)2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
294.	etilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
295.	etilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
296.	etilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
297.	etilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

298.	etilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
299.	etilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
300.	etilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
301.	etilo	4-etoxifenilo
302.	etilo	4-propoxifenilo
303.	etilo	4-isopropoxifenilo
304.	etilo	4-butoxifenilo
305.	etilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
306.	etilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
307.	etilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
308.	etilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
309.	etilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
310.	etilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
311.	etilo	4-ciclopropilfenilo
312.	etilo	4-ciclobutilfenilo
313.	etilo	4-cilopentilfenilo
314.	etilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
315.	etilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
316.	etilo	4-(1-idroxi-1-metiletil)-fenilo
317.	etilo	4-(2-idroxi-2-metilpropil)-fenilo
318.	etilo	4-acetilfenilo
319.	etilo	4-carboxifenilo
320.	etilo	4-(O-bencil)-fenilo
321.	etilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
322.	etilo	4-(CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-fenilo
323.	etilo	4-(NH-CO-NH <sub>2</sub> )-fenilo
324.	etilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
325.	etilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
326.	etilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

327.	etilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
328.	etilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
329.	etilo	4-(N-metoksi-N-metil-amino)-fenilo
330.	etilo	4-(metoxiamino)-fenilo
331.	etilo	4-(etoxiamino)-fenilo
332.	etilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
333.	etilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
334.	etilo	4-(azetidín-1-il)-fenilo
335.	etilo	4-(2-metilazetidín-1-il)-fenilo
336.	etilo	4-((S)-2-metilazetidín-1-il)-fenilo
337.	etilo	4-((R)-2-metilazetidín-1-il)-fenilo
338.	etilo	4-(3-fluoroazetidín-1-il)-fenilo
339.	etilo	4-(3-metoxiazetidín-1-il)-fenilo
340.	etilo	4-(3-hidroxiazetidín-1-il)-fenilo
341.	etilo	4-(pirrolidín-1-il)-fenilo
342.	etilo	4-(pirrolidín-2-il)-fenilo
343.	etilo	4-((S)-pirrolidín-2-il)-fenilo
344.	etilo	4-((R)-pirrolidín-2-il)-fenilo
345.	etilo	4-(pirrolidín-3-il)-fenilo
346.	etilo	4-((S)pirrolidín-3-il)-fenilo
347.	etilo	4-((R)-pirrolidín-3-il)-fenilo
348.	etilo	4-(2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
349.	etilo	4-((S)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
350.	etilo	4-((R)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
351.	etilo	4-(3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
352.	etilo	4-((S)-3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
353.	etilo	4-((R)-3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
354.	etilo	4-(2,2-difluoropirrolidín-1-il)-fenilo
355.	etilo	4-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

356.	etilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
357.	etilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
358.	etilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
359.	etilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
360.	etilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
361.	etilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
362.	etilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
363.	etilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
364.	etilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
365.	etilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
366.	etilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
367.	etilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
368.	etilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
369.	etilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
370.	etilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
371.	etilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
372.	etilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
373.	etilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
374.	etilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
375.	etilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
376.	etilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
377.	etilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
378.	etilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
379.	etilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
380.	etilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
381.	etilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
382.	etilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
383.	etilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
384.	etilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

385.	etilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
386.	etilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
387.	etilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
388.	etilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
389.	etilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
390.	etilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
391.	etilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
392.	etilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
393.	etilo	4-(furan-2-il)-fenilo
394.	etilo	4-(furan-3-il)-fenilo
395.	etilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
396.	etilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
397.	etilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
398.	etilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
399.	etilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
400.	etilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
401.	etilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
402.	etilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
403.	etilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
404.	etilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
405.	etilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
406.	etilo	4-(1-metylimidazol-2-il)-fenilo
407.	etilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
408.	etilo	4-(oxazol-4-y1)-fenilo
409.	etilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
410.	etilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
411.	etilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
412.	etilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
413.	etilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

414.	etilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
415.	etilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
416.	etilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
417.	etilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
418.	etilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
419.	etilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
420.	etilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
421.	etilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
422.	etilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
423.	etilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
424.	etilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
425.	etilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
426.	etilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
427.	etilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
428.	etilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
429.	etilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
430.	etilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
431.	etilo	4-furazan-3-il-fenilo
432.	etilo	4-(pirid-2-il)-fenilo
433.	etilo	4-(pirid-3-il)-fenilo
434.	etilo	4-(pirid-4-il)-fenilo
435.	etilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
436.	etilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
437.	etilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
438.	etilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
439.	etilo	2-clorotiofen-5-ilo
440.	etilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
441.	etilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
442.	etilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo

## ES 2 360 254 T3

443.	etilo	2-(fenilsulfonyl)-tiofen-5-ilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
444.	etilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
445.	etilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
446.	etilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
447.	etilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
448.	etilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
449.	etilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
450.	etilo	tiazol-2-ilo
451.	etilo	4-metiltiazol-2-ilo
452.	etilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
453.	etilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
454.	etilo	5-metiltiazol-2-ilo
455.	etilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
456.	etilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
457.	etilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
458.	etilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
459.	etilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
460.	etilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
461.	etilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
462.	etilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
463.	etilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
464.	etilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
465.	etilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
466.	etilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
467.	etilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
468.	etilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
469.	etilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
470.	etilo	5-trifluorometil- [1,3,4]tiadiazol-2-ilo
471.	etilo	3-bromo-2-cloropirid-5-ilo



## ES 2 360 254 T3

472.	etilo	2-(4-morfolino)-pirid-5-ilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
473.	etilo	2-fenoxipirid-5-ilo
474.	etilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
475.	etilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
476.	etilo	8-quinolilo
477.	etilo	5-isoquinolilo
478.	etilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
479.	etilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
480.	etilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
481.	etilo	benzotiazol-6-ilo
482.	etilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
483.	etilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
484.	etilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
485.	etilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
486.	etilo	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazolilo
487.	propilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
488.	propilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
489.	propilo	4-cianofenilo
490.	propilo	4-metilfenilo
491.	propilo	4-etilfenilo
492.	propilo	4-propilfenilo
493.	propilo	4-metoxifenilo
494.	propilo	4-fluorofenilo
495.	propilo	4-clorofenilo
496.	propilo	4-bromofenilo
497.	propilo	3-(trifluorometil)fenilo
498.	propilo	4-(trifluorometil)fenilo
499.	propilo	2-(trifluorometil)fenilo
500.	propilo	3,4-difluorofenilo

## ES 2 360 254 T3

501.	propilo	4-bromo-3-fluorofenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
502.	propilo	4-bromo-2-fluorofenilo
503.	propilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
504.	propilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
505.	propilo	4-idroksifenilo
506.	propilo	4-isopropilfenilo
507.	propilo	4-sec-butilfenilo
508.	propilo	4-isobutilfenilo
509.	propilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
510.	propilo	4-vinilfenilo
511.	propilo	4-isopropenilfenilo
512.	propilo	4-(fluorometil)fenilo
513.	propilo	3-(fluorometil)fenilo
514.	propilo	2-(fluorometil)fenilo
515.	propilo	4-(difluorometil)fenilo
516.	propilo	3-(difluorometil)fenilo
517.	propilo	2-(difluorometil)fenilo
518.	propilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
519.	propilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
520.	propilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
521.	propilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
522.	propilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
523.	propilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
524.	propilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
525.	propilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
526.	propilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
527.	propilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
528.	propilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
529.	propilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

530.	propilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
531.	propilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
532.	propilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
533.	propilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
534.	propilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
535.	propilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
536.	propilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
537.	propilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
538.	propilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
539.	propilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
540.	propilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
541.	propilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
542.	propilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
543.	propilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
544.	propilo	4-etoxifenilo
545.	propilo	4-propoxifenilo
546.	propilo	4-isopropoxifenilo
547.	propilo	4-butoxifenilo
548.	propilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
549.	propilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
550.	propilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
551.	propilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
552.	propilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
553.	propilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
554.	propilo	4-ciclopropilfenilo
555.	propilo	4-ciclobutilfenilo
556.	propilo	4-ciclopentilfenilo
557.	propilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
558.	propilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo

## ES 2 360 254 T3

559.	propilo	4-(1-idroxi-1-metiletil)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
560.	propilo	4-(2-idroxi-2-metilpropil)-fenilo
561.	propilo	4-acetilfenilo
562.	propilo	4-carboxifenilo
563.	propilo	4-(O-bencil)-fenilo
564.	propilo	4-(2-metoxietoksi)-fenilo
565.	propilo	4-(CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-fenilo
566.	propilo	4-(NH-CO-NH <sub>2</sub> )-fenilo
567.	propilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
568.	propilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
569.	propilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
570.	propilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
571.	propilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
572.	propilo	4-(N-metoksi-N-metil-amino)-fenilo
573.	propilo	4-(metoxiamino)-fenilo
574.	propilo	4-(etoxiamino)-fenilo
575.	propilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
576.	propilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
577.	propilo	4-(azetidn-1-il)-fenilo
578.	propilo	4-(2-metilazetidn-1-il)-fenilo
579.	propilo	4-((S)-2-metilazetidn-1-il)-fenilo
580.	propilo	4-((R)-2-metilazetidn-1-il)-fenilo
581.	propilo	4-(3-fluoroazetidn-1-il)-fenilo
582.	propilo	4-(3-metoxiazetidn-1-il)-fenilo
583.	propilo	4-(3-idroxiiazetidn-1-il)-fenilo
584.	propilo	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
585.	propilo	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
586.	propilo	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
587.	propilo	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

588.	propilo	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
589.	propilo	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
590.	propilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
591.	propilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
592.	propilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
593.	propilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
594.	propilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
595.	propilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
596.	propilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
597.	propilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
598.	propilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
599.	propilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
600.	propilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
601.	propilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
602.	propilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
603.	propilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
604.	propilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
605.	propilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
606.	propilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
607.	propilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
608.	propilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
609.	propilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
610.	propilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
611.	propilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
612.	propilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
613.	propilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
614.	propilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
615.	propilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
616.	propilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

617.	propilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
618.	propilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
619.	propilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
620.	propilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
621.	propilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
622.	propilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
623.	propilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
624.	propilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
625.	propilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
626.	propilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
627.	propilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
628.	propilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
629.	propilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
630.	propilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
631.	propilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
632.	propilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
633.	propilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
634.	propilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
635.	propilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
636.	propilo	4-(furan-2-il)-fenilo
637.	propilo	4-(furan-3-il)-fenilo
638.	propilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
639.	propilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
640.	propilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
641.	propilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
642.	propilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
643.	propilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
644.	propilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
645.	propilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

646.	propilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
647.	propilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
648.	propilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
649.	propilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
650.	propilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
651.	propilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
652.	propilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
653.	propilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
654.	propilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
655.	propilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
656.	propilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
657.	propilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
658.	propilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
659.	propilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
660.	propilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
661.	propilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
662.	propilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
663.	propilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
664.	propilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
665.	propilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
666.	propilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
667.	propilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
668.	propilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
669.	propilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
670.	propilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
671.	propilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
672.	propilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
673.	propilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
674.	propilo	4-furazan-3-il-fenilo

## ES 2 360 254 T3

675.	propilo	4-(pirid-2-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
676.	propilo	4-(pirid-3-il)-fenilo
677.	propilo	4-(pirid-4-il)-fenilo
678.	propilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
679.	propilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
680.	propilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
681.	propilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
682.	propilo	2-clorotiofen-5-ilo
683.	propilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
684.	propilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
685.	propilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
686.	propilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
687.	propilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
688.	propilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
689.	propilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
690.	propilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
691.	propilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
692.	propilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
693.	propilo	tiazol-2-ilo
694.	propilo	4-metiltiazol-2-ilo
695.	propilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
696.	propilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
697.	propilo	5-metiltiazol-2-ilo
698.	propilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
699.	propilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
700.	propilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
701.	propilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
702.	propilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
703.	propilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo



## ES 2 360 254 T3

704.	propilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
705.	propilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
706.	propilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
707.	propilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
708.	propilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
709.	propilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
710.	propilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
711.	propilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
712.	propilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
713.	propilo	5-trifluorometil- [1,3,4]tiadiazol-2-ilo
714.	propilo	3-bromo-2-cloropirid-5-ilo
715.	propilo	2-(4-morfolino)-pirid-5-ilo
716.	propilo	2-fenoxipirid-5-ilo
717.	propilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
718.	propilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
719.	propilo	8-quinolilo
720.	propilo	5-isoquinolilo
721.	propilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
722.	propilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
723.	propilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
724.	propilo	benzotiazol-6-ilo
725.	propilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
726.	propilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
727.	propilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
728.	propilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
729.	propilo	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazolilo
730.	3-fluoropropilo	4-metilfenilo
731.	3-fluoropropilo	4-etilfenilo
732.	3-fluoropropilo	4-propilfenilo

733.	3-fluoropropilo	4-isopropilfenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
734.	3-fluoropropilo	4-sec-butilfenilo
735.	3-fluoropropilo	4-isobutilfenilo
736.	3-fluoropropilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
737.	3-fluoropropilo	4-vinilfenilo
738.	3-fluoropropilo	4-isopropenilfenilo
739.	3-fluoropropilo	4-fluorofenilo
740.	3-fluoropropilo	4-clorofenilo
741.	3-fluoropropilo	4-bromofenilo
742.	3-fluoropropilo	4-(fluorometil)fenilo
743.	3-fluoropropilo	3-(fluorometil)fenilo
744.	3-fluoropropilo	2-(fluorometil)fenilo
745.	3-fluoropropilo	4-(difluorometil)fenilo
746.	3-fluoropropilo	3-(difluorometil)fenilo
747.	3-fluoropropilo	2-(difluorometil)fenilo
748.	3-fluoropropilo	4-(trifluorometil)fenilo
749.	3-fluoropropilo	3-(trifluorometil)fenilo
750.	3-fluoropropilo	2-(trifluorometil)fenilo
751.	3-fluoropropilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
752.	3-fluoropropilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
753.	3-fluoropropilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
754.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
755.	3-fluoropropilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
756.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
757.	3-fluoropropilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
758.	3-fluoropropilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
759.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
760.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
761.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

762.	3-fluoropropilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
763.	3-fluoropropilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
764.	3-fluoropropilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
765.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
766.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
767.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
768.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
769.	3-fluoropropilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
770.	3-fluoropropilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
771.	3-fluoropropilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
772.	3-fluoropropilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
773.	3-fluoropropilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
774.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
775.	3-fluoropropilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
776.	3-fluoropropilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
777.	3-fluoropropilo	4-metoxifenilo
778.	3-fluoropropilo	4-etoxifenilo
779.	3-fluoropropilo	4-propoxifenilo
780.	3-fluoropropilo	4-isopropoxifenilo
781.	3-fluoropropilo	4-butoxifenilo
782.	3-fluoropropilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
783.	3-fluoropropilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
784.	3-fluoropropilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
785.	3-fluoropropilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
786.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
787.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
788.	3-fluoropropilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
789.	3-fluoropropilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
790.	3-fluoropropilo	4-ciclopropilfenilo

## ES 2 360 254 T3

791.	3-fluoropropilo	4-ciclobutilfenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
792.	3-fluoropropilo	4-ciclopentilfenilo
793.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
794.	3-fluoropropilo	3,4-difluorofenilo
795.	3-fluoropropilo	4-bromo-3-fluorofenilo
796.	3-fluoropropilo	4-bromo-2-fluorofenilo
797.	3-fluoropropilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
798.	3-fluoropropilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
799.	3-fluoropropilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
800.	3-fluoropropilo	4-(1-idroxi-1-metiletil)-fenilo
801.	3-fluoropropilo	4-(2-idroxi-2-metilpropil)-fenilo
802.	3-fluoropropilo	4-acetilfenilo
803.	3-fluoropropilo	4-carboxifenilo
804.	3-fluoropropilo	4-cianofenilo
805.	3-fluoropropilo	4-idroxifenilo
806.	3-fluoropropilo	4-(O-bencil)-fenilo
807.	3-fluoropropilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
808.	3-fluoropropilo	4-(CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-fenilo
809.	3-fluoropropilo	4-(NH-CO-NH <sub>2</sub> )-fenilo
810.	3-fluoropropilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
811.	3-fluoropropilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
812.	3-fluoropropilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
813.	3-fluoropropilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
814.	3-fluoropropilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
815.	3-fluoropropilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
816.	3-fluoropropilo	4-(metoxiamino)-fenilo
817.	3-fluoropropilo	4-(etoxiamino)-fenilo
818.	3-fluoropropilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
819.	3-fluoropropilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

820.	3-fluoropropilo	4-(azetidin-1-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
821.	3-fluoropropilo	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
822.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
823.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
824.	3-fluoropropilo	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
825.	3-fluoropropilo	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
826.	3-fluoropropilo	4-(3-idroksiazetidin-1-il)-fenilo
827.	3-fluoropropilo	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
828.	3-fluoropropilo	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
829.	3-fluoropropilo	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
830.	3-fluoropropilo	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
831.	3-fluoropropilo	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
832.	3-fluoropropilo	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
833.	3-fluoropropilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
834.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
835.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
836.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
837.	3-fluoropropilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
838.	3-fluoropropilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
839.	3-fluoropropilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
840.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
841.	3-fluoropropilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
842.	3-fluoropropilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
843.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
844.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
845.	3-fluoropropilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
846.	3-fluoropropilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
847.	3-fluoropropilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
848.	3-fluoropropilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

849.	3-fluoropropilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
850.	3-fluoropropilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
851.	3-fluoropropilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
852.	3-fluoropropilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
853.	3-fluoropropilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
854.	3-fluoropropilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
855.	3-fluoropropilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
856.	3-fluoropropilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
857.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
858.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
859.	3-fluoropropilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
860.	3-fluoropropilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
861.	3-fluoropropilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
862.	3-fluoropropilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
863.	3-fluoropropilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
864.	3-fluoropropilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
865.	3-fluoropropilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
866.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
867.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
868.	3-fluoropropilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
869.	3-fluoropropilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
870.	3-fluoropropilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
871.	3-fluoropropilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
872.	3-fluoropropilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
873.	3-fluoropropilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
874.	3-fluoropropilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
875.	3-fluoropropilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
876.	3-fluoropropilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
877.	3-fluoropropilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

878.	3-fluoropropilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
879.	3-fluoropropilo	4-(furan-2-il)-fenilo
880.	3-fluoropropilo	4-(furan-3-il)-fenilo
881.	3-fluoropropilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
882.	3-fluoropropilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
883.	3-fluoropropilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
884.	3-fluoropropilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
885.	3-fluoropropilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
886.	3-fluoropropilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
887.	3-fluoropropilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
888.	3-fluoropropilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
889.	3-fluoropropilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
890.	3-fluoropropilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
891.	3-fluoropropilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
892.	3-fluoropropilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
893.	3-fluoropropilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
894.	3-fluoropropilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
895.	3-fluoropropilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
896.	3-fluoropropilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
897.	3-fluoropropilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
898.	3-fluoropropilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
899.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
900.	3-fluoropropilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
901.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
902.	3-fluoropropilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
903.	3-fluoropropilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
904.	3-fluoropropilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
905.	3-fluoropropilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
906.	3-fluoropropilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

907.	3-fluoropropilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
908.	3-fluoropropilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
909.	3-fluoropropilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
910.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
911.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
912.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
913.	3-fluoropropilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
914.	3-fluoropropilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
915.	3-fluoropropilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
916.	3-fluoropropilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
917.	3-fluoropropilo	4-furazan-3-il-fenilo
918.	3-fluoropropilo	4-(pirid-2-il)-fenilo
919.	3-fluoropropilo	4-(pirid-3-il)-fenilo
920.	3-fluoropropilo	4-(pirid-4-il)-fenilo
921.	3-fluoropropilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
922.	3-fluoropropilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
923.	3-fluoropropilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
924.	3-fluoropropilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
925.	3-fluoropropilo	2-clorotiofen-5-ilo
926.	3-fluoropropilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
927.	3-fluoropropilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
928.	3-fluoropropilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
929.	3-fluoropropilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
930.	3-fluoropropilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
931.	3-fluoropropilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
932.	3-fluoropropilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
933.	3-fluoropropilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
934.	3-fluoropropilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
935.	3-fluoropropilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo



## ES 2 360 254 T3

936.	3-fluoropropilo	tiazol-2-ilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
937.	3-fluoropropilo	4-metiltiazol-2-ilo
938.	3-fluoropropilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
939.	3-fluoropropilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
940.	3-fluoropropilo	5-metiltiazol-2-ilo
941.	3-fluoropropilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
942.	3-fluoropropilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
943.	3-fluoropropilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
944.	3-fluoropropilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
945.	3-fluoropropilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
946.	3-fluoropropilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
947.	3-fluoropropilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
948.	3-fluoropropilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
949.	3-fluoropropilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
950.	3-fluoropropilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
951.	3-fluoropropilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
952.	3-fluoropropilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
953.	3-fluoropropilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
954.	3-fluoropropilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
955.	3-fluoropropilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
956.	3-fluoropropilo	5-trifluorometil- [1,3,4]tiadiazol-2-ilo
957.	3-fluoropropilo	3-bromo-2-cloropirid-5-ilo
958.	3-fluoropropilo	2-(4-morfolino)-pirid-5-ilo
959.	3-fluoropropilo	2-fenoxipirid-5-ilo
960.	3-fluoropropilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
961.	3-fluoropropilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
962.	3-fluoropropilo	8-quinolilo
963.	3-fluoropropilo	5-isoquinolilo
964.	3-fluoropropilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo

## ES 2 360 254 T3

965.	3-fluoropropilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
966.	3-fluoropropilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
967.	3-fluoropropilo	benzotiazol-6-ilo
968.	3-fluoropropilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
969.	3-fluoropropilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
970.	3-fluoropropilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
971.	3-fluoropropilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
972.	3-fluoropropilo	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazolilo
973.	2-fluoroetilo	4-metilfenilo
974.	2-fluoroetilo	4-etilfenilo
975.	2-fluoroetilo	4-propilfenilo
976.	2-fluoroetilo	4-isopropilfenilo
977.	2-fluoroetilo	4-sec-butilfenilo
978.	2-fluoroetilo	4-isobutilfenilo
979.	2-fluoroetilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
980.	2-fluoroetilo	4-vinilfenilo
981.	2-fluoroetilo	4-isopropenilfenilo
982.	2-fluoroetilo	4-fluorofenilo
983.	2-fluoroetilo	4-clorofenilo
984.	2-fluoroetilo	4-bromofenilo
985.	2-fluoroetilo	4-(fluorometil)fenilo
986.	2-fluoroetilo	3-(fluorometil)fenilo
987.	2-fluoroetilo	2-(fluorometil)fenilo
988.	2-fluoroetilo	4-(difluorometil)fenilo
989.	2-fluoroetilo	3-(difluorometil)fenilo
990.	2-fluoroetilo	2-(difluorometil)fenilo
991.	2-fluoroetilo	4-(trifluorometil)fenilo
992.	2-fluoroetilo	3-(trifluorometil)fenilo
993.	2-fluoroetilo	2-(trifluorometil)fenilo

## ES 2 360 254 T3

994.	2-fluoroetilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
995.	2-fluoroetilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
996.	2-fluoroetilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
997.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
998.	2-fluoroetilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
999.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
1000.	2-fluoroetilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
1001.	2-fluoroetilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
1002.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
1003.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
1004.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
1005.	2-fluoroetilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
1006.	2-fluoroetilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
1007.	2-fluoroetilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1008.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1009.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1010.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1011.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1012.	2-fluoroetilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1013.	2-fluoroetilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1014.	2-fluoroetilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1015.	2-fluoroetilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1016.	2-fluoroetilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1017.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
1018.	2-fluoroetilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
1019.	2-fluoroetilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
1020.	2-fluoroetilo	4-metoxifenilo
1021.	2-fluoroetilo	4-etoxifenilo
1022.	2-fluoroetilo	4-propoxifenilo

## ES 2 360 254 T3

1023.	2-fluoroetilo	4-isopropoxifenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1024.	2-fluoroetilo	4-butoxifenilo
1025.	2-fluoroetilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
1026.	2-fluoroetilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
1027.	2-fluoroetilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
1028.	2-fluoroetilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
1029.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1030.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
1031.	2-fluoroetilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
1032.	2-fluoroetilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
1033.	2-fluoroetilo	4-ciclopropilfenilo
1034.	2-fluoroetilo	4-ciclobutilfenilo
1035.	2-fluoroetilo	4-ciclopentilfenilo
1036.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
1037.	2-fluoroetilo	3,4-difluorofenilo
1038.	2-fluoroetilo	4-bromo-3-fluorofenilo
1039.	2-fluoroetilo	4-bromo-2-fluorofenilo
1040.	2-fluoroetilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
1041.	2-fluoroetilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
1042.	2-fluoroetilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
1043.	2-fluoroetilo	4-(1-idroxi-1-metiletil)-fenilo
1044.	2-fluoroetilo	4-(2-idroxi-2-metilpropil)-fenilo
1045.	2-fluoroetilo	4-acetilfenilo
1046.	2-fluoroetilo	4-carboxifenilo
1047.	2-fluoroetilo	4-cianofenilo
1048.	2-fluoroetilo	4-idroxifenilo
1049.	2-fluoroetilo	4-(O-bencil)-fenilo
1050.	2-fluoroetilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
1051.	2-fluoroetilo	4-(CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-fenilo

## ES 2 360 254 T3

1052.	2-fluoroetilo	4-(NH-CO-NH <sub>2</sub> )-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1053.	2-fluoroetilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
1054.	2-fluoroetilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
1055.	2-fluoroetilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
1056.	2-fluoroetilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
1057.	2-fluoroetilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
1058.	2-fluoroetilo	4-(N-metoksi-N-metil-amino)-fenilo
1059.	2-fluoroetilo	4-(metoxiamino)-fenilo
1060.	2-fluoroetilo	4-(etoxiamino)-fenilo
1061.	2-fluoroetilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
1062.	2-fluoroetilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
1063.	2-fluoroetilo	4-(azetidin-1-il)-fenilo
1064.	2-fluoroetilo	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1065.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1066.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1067.	2-fluoroetilo	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
1068.	2-fluoroetilo	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
1069.	2-fluoroetilo	4-(3-idroksiazetidin-1-il)-fenilo
1070.	2-fluoroetilo	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
1071.	2-fluoroetilo	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
1072.	2-fluoroetilo	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1073.	2-fluoroetilo	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1074.	2-fluoroetilo	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
1075.	2-fluoroetilo	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1076.	2-fluoroetilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1077.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1078.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1079.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1080.	2-fluoroetilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

1081.	2-fluoroetilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1082.	2-fluoroetilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1083.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1084.	2-fluoroetilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1085.	2-fluoroetilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1086.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1087.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1088.	2-fluoroetilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1089.	2-fluoroetilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1090.	2-fluoroetilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1091.	2-fluoroetilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1092.	2-fluoroetilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1093.	2-fluoroetilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1094.	2-fluoroetilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1095.	2-fluoroetilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1096.	2-fluoroetilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1097.	2-fluoroetilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1098.	2-fluoroetilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1099.	2-fluoroetilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1100.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1101.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1102.	2-fluoroetilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1103.	2-fluoroetilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1104.	2-fluoroetilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1105.	2-fluoroetilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
1106.	2-fluoroetilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
1107.	2-fluoroetilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
1108.	2-fluoroetilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1109.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

1110.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1111.	2-fluoroetilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
1112.	2-fluoroetilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
1113.	2-fluoroetilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
1114.	2-fluoroetilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
1115.	2-fluoroetilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1116.	2-fluoroetilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1117.	2-fluoroetilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
1118.	2-fluoroetilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
1119.	2-fluoroetilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
1120.	2-fluoroetilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
1121.	2-fluoroetilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
1122.	2-fluoroetilo	4-(furan-2-il)-fenilo
1123.	2-fluoroetilo	4-(furan-3-il)-fenilo
1124.	2-fluoroetilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
1125.	2-fluoroetilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
1126.	2-fluoroetilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
1127.	2-fluoroetilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
1128.	2-fluoroetilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
1129.	2-fluoroetilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
1130.	2-fluoroetilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1131.	2-fluoroetilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1132.	2-fluoroetilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
1133.	2-fluoroetilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
1134.	2-fluoroetilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
1135.	2-fluoroetilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
1136.	2-fluoroetilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
1137.	2-fluoroetilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
1138.	2-fluoroetilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

1139.	2-fluoroetilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1140.	2-fluoroetilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
1141.	2-fluoroetilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
1142.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
1143.	2-fluoroetilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
1144.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
1145.	2-fluoroetilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1146.	2-fluoroetilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
1147.	2-fluoroetilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1148.	2-fluoroetilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1149.	2-fluoroetilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1150.	2-fluoroetilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1151.	2-fluoroetilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1152.	2-fluoroetilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1153.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
1154.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1155.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
1156.	2-fluoroetilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1157.	2-fluoroetilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
1158.	2-fluoroetilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
1159.	2-fluoroetilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1160.	2-fluoroetilo	4-furazan-3-il-fenilo
1161.	2-fluoroetilo	4-(pirid-2-il)-fenilo
1162.	2-fluoroetilo	4-(pirid-3-il)-fenilo
1163.	2-fluoroetilo	4-(pirid-4-il)-fenilo
1164.	2-fluoroetilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
1165.	2-fluoroetilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
1166.	2-fluoroetilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
1167.	2-fluoroetilo	5-isopropiltiofen-2-ilo



## ES 2 360 254 T3

1168.	2-fluoroetilo	2-clorotiofen-5-ilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1169.	2-fluoroetilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
1170.	2-fluoroetilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
1171.	2-fluoroetilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
1172.	2-fluoroetilo	2-(fenilsulfonyl)-tiofen-5-ilo
1173.	2-fluoroetilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
1174.	2-fluoroetilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
1175.	2-fluoroetilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
1176.	2-fluoroetilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
1177.	2-fluoroetilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
1178.	2-fluoroetilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
1179.	2-fluoroetilo	tiazol-2-ilo
1180.	2-fluoroetilo	4-metiltiazol-2-ilo
1181.	2-fluoroetilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
1182.	2-fluoroetilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
1183.	2-fluoroetilo	5-metiltiazol-2-ilo
1184.	2-fluoroetilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
1185.	2-fluoroetilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
1186.	2-fluoroetilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
1187.	2-fluoroetilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
1188.	2-fluoroetilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1189.	2-fluoroetilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1190.	2-fluoroetilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1191.	2-fluoroetilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1192.	2-fluoroetilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1193.	2-fluoroetilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1194.	2-fluoroetilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1195.	2-fluoroetilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1196.	2-fluoroetilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo

## ES 2 360 254 T3

1197.	2-fluoroetilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1198.	2-fluoroetilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1199.	2-fluoroetilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1200.	2-fluoroetilo	3-bromo-2-cloropirid-5-ilo
1201.	2-fluoroetilo	2-(4-morfolino)-pirid-5-ilo
1202.	2-fluoroetilo	2-fenoxipirid-5-ilo
1203.	2-fluoroetilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
1204.	2-fluoroetilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
1205.	2-fluoroetilo	8-quinolilo
1206.	2-fluoroetilo	5-isoquinolilo
1207.	2-fluoroetilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-7-ilo
1208.	2-fluoroetilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
1209.	2-fluoroetilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
1210.	2-fluoroetilo	benzotiazol-6-ilo
1211.	2-fluoroetilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1212.	2-fluoroetilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1213.	2-fluoroetilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1214.	2-fluoroetilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
1215.	2-fluoroetilo	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazolilo
1216.	ciclopropilmetilo	4-metilfenilo
1217.	ciclopropilmetilo	4-etilfenilo
1218.	ciclopropilmetilo	4-propilfenilo
1219.	ciclopropilmetilo	4-isopropilfenilo
1220.	ciclopropilmetilo	4-sec-butilfenilo
1221.	ciclopropilmetilo	4-isobutilfenilo
1222.	ciclopropilmetilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
1223.	ciclopropilmetilo	4-vinilfenilo
1224.	ciclopropilmetilo	4-isopropenilfenilo
1225.	ciclopropilmetilo	4-fluorofenilo

## ES 2 360 254 T3

1226.	ciclopropilmetilo	4-clorofenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1227.	ciclopropilmetilo	4-bromofenilo
1228.	ciclopropilmetilo	4-(fluorometil)fenilo
1229.	ciclopropilmetilo	3-(fluorometil)fenilo
1230.	ciclopropilmetilo	2-(fluorometil)fenilo
1231.	ciclopropilmetilo	4-(difluorometil)fenilo
1232.	ciclopropilmetilo	3-(difluorometil)fenilo
1233.	ciclopropilmetilo	2-(difluorometil)fenilo
1234.	ciclopropilmetilo	4-(trifluorometil)fenilo
1235.	ciclopropilmetilo	3-(trifluorometil)fenilo
1236.	ciclopropilmetilo	2-(trifluorometil)fenilo
1237.	ciclopropilmetilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
1238.	ciclopropilmetilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
1239.	ciclopropilmetilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
1240.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
1241.	ciclopropilmetilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
1242.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
1243.	ciclopropilmetilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
1244.	ciclopropilmetilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
1245.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
1246.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
1247.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
1248.	ciclopropilmetilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
1249.	ciclopropilmetilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
1250.	ciclopropilmetilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1251.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1252.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1253.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1254.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

1255.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1256.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1257.	ciclopropilmetilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1258.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1259.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1260.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
1261.	ciclopropilmetilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
1262.	ciclopropilmetilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
1263.	ciclopropilmetilo	4-metoxifenilo
1264.	ciclopropilmetilo	4-etoxifenilo
1265.	ciclopropilmetilo	4-propoxifenilo
1266.	ciclopropilmetilo	4-isopropoxifenilo
1267.	ciclopropilmetilo	4-butoxifenilo
1268.	ciclopropilmetilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
1269.	ciclopropilmetilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
1270.	ciclopropilmetilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
1271.	ciclopropilmetilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
1272.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1273.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
1274.	ciclopropilmetilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
1275.	ciclopropilmetilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
1276.	ciclopropilmetilo	4-ciclopropilfenilo
1277.	ciclopropilmetilo	4-ciclobutilfenilo
1278.	ciclopropilmetilo	4-ciclopentilfenilo
1279.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
1280.	ciclopropilmetilo	3,4-difluorofenilo
1281.	ciclopropilmetilo	4-bromo-3-fluorofenilo
1282.	ciclopropilmetilo	4-bromo-2-fluorofenilo
1283.	ciclopropilmetilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo

## ES 2 360 254 T3

1284.	ciclopropilmetilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1285.	ciclopropilmetilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
1286.	ciclopropilmetilo	4-(1-idroxi-1-metiletil)-fenilo
1287.	ciclopropilmetilo	4-(2-idroxi-2-metilpropil)-fenilo
1288.	ciclopropilmetilo	4-acetilfenilo
1289.	ciclopropilmetilo	4-carboxifenilo
1290.	ciclopropilmetilo	4-cianofenilo
1291.	ciclopropilmetilo	4-idroxifenilo
1292.	ciclopropilmetilo	4-(O-bencil)-fenilo
1293.	ciclopropilmetilo	4-(2-metoxietoksi)-fenilo
1294.	ciclopropilmetilo	4-(CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-fenilo
1295.	ciclopropilmetilo	4-(NH-CO-NH <sub>2</sub> )-fenilo
1296.	ciclopropilmetilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
1297.	ciclopropilmetilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
1298.	ciclopropilmetilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
1299.	ciclopropilmetilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
1300.	ciclopropilmetilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
1301.	ciclopropilmetilo	4-(N-metoksi-N-metil-amino)-fenilo
1302.	ciclopropilmetilo	4-(metoxiamino)-fenilo
1303.	ciclopropilmetilo	4-(etoxiamino)-fenilo
1304.	ciclopropilmetilo	4-(N-metilaminoossi)-fenilo
1305.	ciclopropilmetilo	4-(N,N-dimetilaminoossi)-fenilo
1306.	ciclopropilmetilo	4-(azetidina-1-il)-fenilo
1307.	ciclopropilmetilo	4-(2-metilazetidina-1-il)-fenilo
1308.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-metilazetidina-1-il)-fenilo
1309.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-metilazetidina-1-il)-fenilo
1310.	ciclopropilmetilo	4-(3-fluoroazetidina-1-il)-fenilo
1311.	ciclopropilmetilo	4-(3-metoxiazetidina-1-il)-fenilo
1312.	ciclopropilmetilo	4-(3-idroxiacetidina-1-il)-fenilo

1313.	ciclopropilmetilo	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1314.	ciclopropilmetilo	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
1315.	ciclopropilmetilo	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1316.	ciclopropilmetilo	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1317.	ciclopropilmetilo	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
1318.	ciclopropilmetilo	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1319.	ciclopropilmetilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1320.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1321.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1322.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1323.	ciclopropilmetilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1324.	ciclopropilmetilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1325.	ciclopropilmetilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1326.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1327.	ciclopropilmetilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1328.	ciclopropilmetilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1329.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1330.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1331.	ciclopropilmetilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1332.	ciclopropilmetilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1333.	ciclopropilmetilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1334.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1335.	ciclopropilmetilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1336.	ciclopropilmetilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1337.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1338.	ciclopropilmetilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1339.	ciclopropilmetilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1340.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1341.	ciclopropilmetilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo

1342.	ciclopropilmetilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1343.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1344.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1345.	ciclopropilmetilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1346.	ciclopropilmetilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1347.	ciclopropilmetilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1348.	ciclopropilmetilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
1349.	ciclopropilmetilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
1350.	ciclopropilmetilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
1351.	ciclopropilmetilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1352.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1353.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1354.	ciclopropilmetilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
1355.	ciclopropilmetilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
1356.	ciclopropilmetilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
1357.	ciclopropilmetilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
1358.	ciclopropilmetilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1359.	ciclopropilmetilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1360.	ciclopropilmetilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
1361.	ciclopropilmetilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
1362.	ciclopropilmetilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
1363.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
1364.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
1365.	ciclopropilmetilo	4-(furan-2-il)-fenilo
1366.	ciclopropilmetilo	4-(furan-3-il)-fenilo
1367.	ciclopropilmetilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
1368.	ciclopropilmetilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
1369.	ciclopropilmetilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
1370.	ciclopropilmetilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

1371.	ciclopropilmetilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1372.	ciclopropilmetilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
1373.	ciclopropilmetilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1374.	ciclopropilmetilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1375.	ciclopropilmetilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
1376.	ciclopropilmetilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
1377.	ciclopropilmetilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
1378.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
1379.	ciclopropilmetilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
1380.	ciclopropilmetilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
1381.	ciclopropilmetilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
1382.	ciclopropilmetilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
1383.	ciclopropilmetilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
1384.	ciclopropilmetilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
1385.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
1386.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
1387.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
1388.	ciclopropilmetilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1389.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
1390.	ciclopropilmetilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1391.	ciclopropilmetilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1392.	ciclopropilmetilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1393.	ciclopropilmetilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1394.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1395.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1396.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
1397.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1398.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
1399.	ciclopropilmetilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo



## ES 2 360 254 T3

1400.	ciclopropilmetilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1401.	ciclopropilmetilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
1402.	ciclopropilmetilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1403.	ciclopropilmetilo	4-furazan-3-il-fenilo
1404.	ciclopropilmetilo	4-(pirid-2-il)-fenilo
1405.	ciclopropilmetilo	4-(pirid-3-il)-fenilo
1406.	ciclopropilmetilo	4-(pirid-4-il)-fenilo
1407.	ciclopropilmetilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
1408.	ciclopropilmetilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
1409.	ciclopropilmetilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
1410.	ciclopropilmetilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
1411.	ciclopropilmetilo	2-clorotiofen-5-ilo
1412.	ciclopropilmetilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
1413.	ciclopropilmetilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
1414.	ciclopropilmetilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
1415.	ciclopropilmetilo	2-(fenilsulfonyl)-tiofen-5-ilo
1416.	ciclopropilmetilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
1417.	ciclopropilmetilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
1418.	ciclopropilmetilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
1419.	ciclopropilmetilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
1420.	ciclopropilmetilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
1421.	ciclopropilmetilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
1422.	ciclopropilmetilo	tiazol-2-ilo
1423.	ciclopropilmetilo	4-metiltiazol-2-ilo
1424.	ciclopropilmetilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
1425.	ciclopropilmetilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
1426.	ciclopropilmetilo	5-metiltiazol-2-ilo
1427.	ciclopropilmetilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
1428.	ciclopropilmetilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo

## ES 2 360 254 T3

1429.	ciclopropilmetilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1430.	ciclopropilmetilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
1431.	ciclopropilmetilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1432.	ciclopropilmetilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1433.	ciclopropilmetilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1434.	ciclopropilmetilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1435.	ciclopropilmetilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1436.	ciclopropilmetilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1437.	ciclopropilmetilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1438.	ciclopropilmetilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1439.	ciclopropilmetilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1440.	ciclopropilmetilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1441.	ciclopropilmetilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1442.	ciclopropilmetilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1443.	ciclopropilmetilo	3-bromo-2-cloropirid-5-ilo
1444.	ciclopropilmetilo	2-(4-morfolino)-pirid-5-ilo
1445.	ciclopropilmetilo	2-fenoxipirid-5-ilo
1446.	ciclopropilmetilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
1447.	ciclopropilmetilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
1448.	ciclopropilmetilo	8-quinolilo
1449.	ciclopropilmetilo	5-isoquinolilo
1450.	ciclopropilmetilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
1451.	ciclopropilmetilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
1452.	ciclopropilmetilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
1453.	ciclopropilmetilo	benzotiazol-6-ilo
1454.	ciclopropilmetilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1455.	ciclopropilmetilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1456.	ciclopropilmetilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1457.	ciclopropilmetilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo

## ES 2 360 254 T3

1458.	ciclopropilmetilo	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazolilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1459.	alilo	4-metilfenilo
1460.	alilo	4-etilfenilo
1461.	alilo	4-propilfenilo
1462.	alilo	4-isopropilfenilo
1463.	alilo	4-sec-butilfenilo
1464.	alilo	4-isobutilfenilo
1465.	alilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
1466.	alilo	4-vinilfenilo
1467.	alilo	4-isopropenilfenilo
1468.	alilo	4-fluorofenilo
1469.	alilo	4-clorofenilo
1470.	alilo	4-bromofenilo
1471.	alilo	4-(fluorometil)fenilo
1472.	alilo	3-(fluorometil)fenilo
1473.	alilo	2-(fluorometil)fenilo
1474.	alilo	4-(difluorometil)fenilo
1475.	alilo	3-(difluorometil)fenilo
1476.	alilo	2-(difluorometil)fenilo
1477.	alilo	4-(trifluorometil)fenilo
1478.	alilo	3-(trifluorometil)fenilo
1479.	alilo	2-(trifluorometil)fenilo
1480.	alilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
1481.	alilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
1482.	alilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
1483.	alilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
1484.	alilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
1485.	alilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
1486.	alilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

1487.	aiilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1488.	aiilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
1489.	aiilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
1490.	aiilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
1491.	aiilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
1492.	aiilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
1493.	aiilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1494.	aiilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1495.	aiilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1496.	aiilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1497.	aiilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1498.	aiilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1499.	aiilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1500.	aiilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1501.	aiilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1502.	aiilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1503.	aiilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
1504.	aiilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
1505.	aiilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
1506.	aiilo	4-metoxifenilo
1507.	aiilo	4-etoxifenilo
1508.	aiilo	4-propoxifenilo
1509.	aiilo	4-isopropoxifenilo
1510.	aiilo	4-butoxifenilo
1511.	aiilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
1512.	aiilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
1513.	aiilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
1514.	aiilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
1515.	aiilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

1516.	alilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1517.	alilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
1518.	alilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
1519.	alilo	4-ciclopropilfenilo
1520.	alilo	4-ciclobutilfenilo
1521.	alilo	4-ciclopentilfenilo
1522.	alilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
1523.	alilo	3,4-difluorofenilo
1524.	alilo	4-bromo-3-fluorofenilo
1525.	alilo	4-bromo-2-fluorofenilo
1526.	alilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
1527.	alilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
1528.	alilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
1529.	alilo	4-(1-idroxi-1-metiletil)-fenilo
1530.	alilo	4-(2-idroxi-2-metilpropil)-fenilo
1531.	alilo	4-acetilfenilo
1532.	alilo	4-carboxifenilo
1533.	alilo	4-cianofenilo
1534.	alilo	4-idroxifenilo
1535.	alilo	4-(O-bencil)-fenilo
1536.	alilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
1537.	alilo	4-(CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-fenilo
1538.	alilo	4-(NH-CO-NH <sub>2</sub> )-fenilo
1539.	alilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
1540.	alilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
1541.	alilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
1542.	alilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
1543.	alilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
1544.	alilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

1545.	alilo	4-(metoxiamino)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1546.	alilo	4-(etoxiamino)-fenilo
1547.	alilo	4-(N-metilaminoossi)-fenilo
1548.	alilo	4-(N,N-dimetilaminoossi)-fenilo
1549.	alilo	4-(azetidin-1-il)-fenilo
1550.	alilo	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1551.	alilo	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1552.	alilo	4-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1553.	alilo	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
1554.	alilo	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
1555.	alilo	4-(3-idroksiazetidin-1-il)-fenilo
1556.	alilo	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
1557.	alilo	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
1558.	alilo	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1559.	alilo	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1560.	alilo	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
1561.	alilo	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1562.	alilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1563.	alilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1564.	alilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1565.	alilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1566.	alilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1567.	alilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1568.	alilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1569.	alilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1570.	alilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1571.	alilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1572.	alilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1573.	alilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

1574.	alilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1575.	alilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1576.	alilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1577.	alilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1578.	alilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1579.	alilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1580.	alilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1581.	alilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1582.	alilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1583.	alilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1584.	alilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1585.	alilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1586.	alilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1587.	alilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1588.	alilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1589.	alilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1590.	alilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1591.	alilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
1592.	alilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
1593.	alilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
1594.	alilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1595.	alilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1596.	alilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1597.	alilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
1598.	alilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
1599.	alilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
1600.	alilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
1601.	alilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1602.	alilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

1603.	alilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1604.	alilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
1605.	alilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
1606.	alilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
1607.	alilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
1608.	alilo	4-(furan-2-il)-fenilo
1609.	alilo	4-(furan-3-il)-fenilo
1610.	alilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
1611.	alilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
1612.	alilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
1613.	alilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
1614.	alilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
1615.	alilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
1616.	alilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1617.	alilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1618.	alilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
1619.	alilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
1620.	alilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
1621.	alilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
1622.	alilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
1623.	alilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
1624.	alilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
1625.	alilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
1626.	alilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
1627.	alilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
1628.	alilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
1629.	alilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
1630.	alilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
1631.	alilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-pheriilo



## ES 2 360 254 T3

1632.	alilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1633.	alilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1634.	alilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1635.	alilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1636.	alilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1637.	alilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1638.	alilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1639.	alilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
1640.	alilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1641.	alilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
1642.	alilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1643.	alilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
1644.	alilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
1645.	alilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1646.	alilo	4-furazan-3-il-fenilo
1647.	alilo	4-(pirid-2-il)-fenilo
1648.	alilo	4-(pirid-3-il)-fenilo
1649.	alilo	4-(pirid-4-il)-fenilo
1650.	alilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
1651.	alilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
1652.	alilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
1653.	alilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
1654.	alilo	2-clorotiofen-5-ilo
1655.	alilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
1656.	alilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
1657.	alilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
1658.	alilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
1659.	alilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
1660.	alilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo

## ES 2 360 254 T3

1661.	alilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1662.	alilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
1663.	alilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
1664.	alilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
1665.	alilo	tiazol-2-ilo
1666.	alilo	4-metiltiazol-2-ilo
1667.	alilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
1668.	alilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
1669.	alilo	5-metiltiazol-2-ilo
1670.	alilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
1671.	alilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
1672.	alilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
1673.	alilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
1674.	alilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1675.	alilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1676.	alilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1677.	alilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1678.	alilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1679.	alilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1680.	alilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1681.	alilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1682.	alilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1683.	alilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1684.	alilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1685.	alilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1686.	alilo	3-bromo-2-cloropirid-5-ilo
1687.	alilo	2-(4-morfolino)-pirid-5-ilo
1688.	alilo	2-fenoxipirid-5-ilo
1689.	alilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo

## ES 2 360 254 T3

1690.	alilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1691.	alilo	8-quinolilo
1692.	alilo	5-isoquinolilo
1693.	alilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
1694.	alilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
1695.	alilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
1696.	alilo	benzotiazol-6-ilo
1697.	alilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1698.	alilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1699.	alilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1700.	alilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
1701.	alilo	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazolilo
1702.	H	4-(trifluorometoxi)-fenilo
1703.	H	3-(trifluorometoxi)-fenilo
1704.	H	4-cianofenilo
1705.	H	4-metilfenilo
1706.	H	4-etilfenilo
1707.	H	4-propilfenilo
1708.	H	4-metoxifenilo
1709.	H	4-fluorofenilo
1710.	H	4-clorofenilo
1711.	H	4-bromofenilo
1712.	H	3-(trifluorometil)fenilo
1713.	H	4-(trifluorometil)fenilo
1714.	H	2-(trifluorometil)fenilo
1715.	H	3,4-difluorofenilo
1716.	H	4-bromo-3-fluorofenilo
1717.	H	4-bromo-2-fluorofenilo
1718.	H	4-bromo-2,5-difluorofenilo

## ES 2 360 254 T3

1719.	H	2-fluoro-4-isopropilfenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1720.	H	4-idroksifenilo
1721.	H	4-isopropilfenilo
1722.	H	4-sec-butilfenilo
1723.	H	4-isobutilfenilo
1724.	H	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
1725.	H	4-vinilfenilo
1726.	H	4-isopropenilfenilo
1727.	H	4-(fluorometil)fenilo
1728.	H	3-(fluorometil)fenilo
1729.	H	2-(fluorometil)fenilo
1730.	H	4-(difluorometil)fenilo
1731.	H	3-(difluorometil)fenilo
1732.	H	2-(difluorometil)fenilo
1733.	H	4-(1-fluoroetil)-fenilo
1734.	H	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
1735.	H	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
1736.	H	4-(2-fluoroetil)-fenilo
1737.	H	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
1738.	H	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
1739.	H	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
1740.	H	4-(3-fluoropropil)-fenilo
1741.	H	4-(2-fluoropropil)-fenilo
1742.	H	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
1743.	H	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
1744.	H	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
1745.	H	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
1746.	H	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1747.	H	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

1748.	H	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1749.	H	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1750.	H	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1751.	H	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1752.	H	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1753.	H	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1754.	H	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1755.	H	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1756.	H	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
1757.	H	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
1758.	H	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
1759.	H	4-etoxifenilo
1760.	H	4-propoxifenilo
1761.	H	4-isopropoxifenilo
1762.	H	4-butoxifenilo
1763.	H	4-(fluorometoxi)-fenilo
1764.	H	4-(difluorometoxi)-fenilo
1765.	H	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1766.	H	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
1767.	H	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
1768.	H	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
1769.	H	4-ciclopropilfenilo
1770.	H	4-ciclobutilfenilo
1771.	H	4-ciclopentilfenilo
1772.	H	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
1773.	H	3-fluoro-4-isopropilfenilo
1774.	H	4-(1-idroxi-1-metiletil)-fenilo
1775.	H	4-(2-idroxi-2-metilpropil)-fenilo
1776.	H	4-acetilfenilo

## ES 2 360 254 T3

1777.	H	4-carboxifenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1778.	H	4-(O-bencil)-fenilo
1779.	H	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
1780.	H	4-(CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-fenilo
1781.	H	4-(NH-CO-NH <sub>2</sub> )-fenilo
1782.	H	4-(metilsulfanil)-fenilo
1783.	H	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
1784.	H	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
1785.	H	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
1786.	H	4-(metilsulfonil)-fenilo
1787.	H	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
1788.	H	4-(metoxiamino)-fenilo
1789.	H	4-(etoxiamino)-fenilo
1790.	H	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
1791.	H	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
1792.	H	4-(azetidin-1-il)-fenilo
1793.	H	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1794.	H	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1795.	H	4-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1796.	H	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
1797.	H	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
1798.	H	4-(3-idroxiazetidin-1-il)-fenilo
1799.	H	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
1800.	H	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
1801.	H	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1802.	H	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1803.	H	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
1804.	H	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1805.	H	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

1806.	H	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1807.	H	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1808.	H	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1809.	H	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1810.	H	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1811.	H	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1812.	H	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1813.	H	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1814.	H	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1815.	H	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1816.	H	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1817.	H	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1818.	H	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1819.	H	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1820.	H	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1821.	H	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1822.	H	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1823.	H	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1824.	H	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1825.	H	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1826.	H	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1827.	H	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1828.	H	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1829.	H	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1830.	H	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1831.	H	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1832.	H	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1833.	H	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1834.	H	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

1835.	H	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1836.	H	4-(piperidin-1-il)-fenilo
1837.	H	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1838.	H	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1839.	H	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1840.	H	4-(piperazin-1-il)-fenilo
1841.	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
1842.	H	4-(morfolin-4-il)-fenilo
1843.	H	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
1844.	H	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1845.	H	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1846.	H	4-(pirrol-1-il)-fenilo
1847.	H	4-(pirrol-2-il)-fenilo
1848.	H	4-(pirrol-3-il)-fenilo
1849.	H	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
1850.	H	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
1851.	H	4-(furan-2-il)-fenilo
1852.	H	4-(furan-3-il)-fenilo
1853.	H	4-(tiofen-2-il)-fenilo
1854.	H	4-(tiofen-3-il)-fenilo
1855.	H	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
1856.	H	4-(pirazol-1-il)-fenilo
1857.	H	4-(pirazol-3-il)-fenilo
1858.	H	4-(pirazol-4-il)-fenilo
1859.	H	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1860.	H	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1861.	H	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
1862.	H	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
1863.	H	4-(imidazol-1-il)-fenilo



## ES 2 360 254 T3

1864.	H	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1865.	H	4-(oxazol-2-il)-fenilo
1866.	H	4-(oxazol-4-il)-fenilo
1867.	H	4-(oxazol-5-il)-fenilo
1868.	H	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
1869.	H	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
1870.	H	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
1871.	H	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
1872.	H	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
1873.	H	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
1874.	H	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1875.	H	4-([1,2,4]-triazol-4-yl)-fenilo
1876.	H	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1877.	H	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1878.	H	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1879.	H	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1880.	H	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1881.	H	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1882.	H	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
1883.	H	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1884.	H	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
1885.	H	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1886.	H	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
1887.	H	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
1888.	H	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1889.	H	4-furazan-3-il-fenilo
1890.	H	4-(pirid-2-il)-fenilo
1891.	H	4-(pirid-3-il)-fenilo
1892.	H	4-(pirid-4-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

1893.	H	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1894.	H	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
1895.	H	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
1896.	H	5-isopropiltiofen-2-ilo
1897.	H	2-clorotiofen-5-ilo
1898.	H	2,5-diclorotiofen-4-ilo
1899.	H	2,3-diclorotiofen-5-ilo
1900.	H	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
1901.	H	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
1902.	H	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
1903.	H	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
1904.	H	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
1905.	H	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
1906.	H	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
1907.	H	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
1908.	H	tiazol-2-ilo
1909.	H	4-metiltiazol-2-ilo
1910.	H	4-isopropiltiazol-2-ilo
1911.	H	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
1912.	H	5-metiltiazol-2-ilo
1913.	H	5-isopropiltiazol-2-ilo
1914.	H	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
1915.	H	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
1916.	H	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
1917.	H	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1918.	H	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1919.	H	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1920.	H	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1921.	H	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo

1922.	H	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
No.	R <sup>1</sup>	Ar
1923.	H	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1924.	H	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1925.	H	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1926.	H	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1927.	H	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1928.	H	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1929.	H	3-bromo-2-cloropirid-5-ilo
1930.	H	2-(4-morfolino)-pirid-5-ilo
1931.	H	2-fenoxipirid-5-ilo
1932.	H	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
1933.	H	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
1934.	H	8-quinolilo
1935.	H	5-isoquinolilo
1936.	H	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
1937.	H	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
1938.	H	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
1939.	H	benzotiazol-6-ilo
1940.	H	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1941.	H	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1942.	H	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1943.	H	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
1944.	H	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazolilo

Tabla B-1: Compuestos de la fórmula Iu, donde Ar tiene el significado dado en una de las filas de la tabla B.

Tabla B-2: Compuestos de la fórmula Iv, donde Ar tiene el significado dado en una de las filas de la tabla B.

Tabla B-3: Compuestos de la fórmula Iw, donde Ar tiene el significado dado en una de las filas de la B.

5 Tabla B-4: Compuestos de la fórmula Ix, donde Ar tiene el significado dado en una de las filas de la tabla B.

Tabla B-5: Compuestos de la fórmula Iy, donde Ar tiene el significado dado en una de las filas de la tabla B.

Tabla B-6: Compuestos de la fórmula Iz, donde Ar tiene el significado dado en una de las filas de la tabla B.

Tabla B

No.	Ar
1945.	4-(trifluorometoxi)-fenilo
1946.	3-(trifluorometoxi)-fenilo
1947.	4-cianofenilo
1948.	4-metilfenilo
1949.	4-etilfenilo
1950.	4-propilfenilo
1951.	4-metoxifenilo
1952.	4-fluorofenilo
1953.	4-clorofenilo
1954.	4-bromofenilo
1955.	3-(trifluorometil)fenilo
1956.	4-(trifluorometil)fenilo
1957.	2-(trifluorometil)fenilo
1958.	3,4-difluorofenilo
1959.	4-bromo-3-fluorofenilo
1960.	4-bromo-2-fluorofenilo
1961.	4-bromo-2,5-difluorofenilo
1962.	2-fluoro-4-isopropilfenilo
1963.	4-hidroxifenilo
1964.	4-isopropilfenilo
1965.	4-sec-butilfenilo
1966.	4-isobutilfenilo
1967.	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
1968.	4-vinilfenilo
1969.	4-isopropenilfenilo
1970.	4-(fluorometil)fenilo

## ES 2 360 254 T3

1971.	3-(fluorometil)fenilo
No.	Ar
1972.	2-(fluorometil)fenilo
1973.	4-(difluorometil)fenilo
1974.	3-(difluorometil)fenilo
1975.	2-(difluorometil)fenilo
1976.	4-(1-fluoroetil)-fenilo
1977.	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
1978.	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
1979.	4-(2-fluoroetil)-fenilo
1980.	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
1981.	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
1982.	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
1983.	4-(3-fluoropropil)-fenilo
1984.	4-(2-fluoropropil)-fenilo
1985.	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
1986.	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
1987.	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
1988.	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
1989.	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1990.	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1991.	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1992.	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1993.	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1994.	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1995.	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1996.	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1997.	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1998.	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1999.	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo

ES 2 360 254 T3

2000.	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
No.	Ar
2001.	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
2002.	4-etoxifenilo
2003.	4-propoxifenilo
2004.	4-isopropoxifenilo
2005.	4-butoxifenilo
2006.	4-(fluorometoxi)-fenilo
2007.	4-(difluorometoxi)-fenilo
2008.	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
2009.	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
2010.	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
2011.	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
2012.	4-ciclopropilfenilo
2013.	4-ciclobutilfenilo
2014.	4-ciclopentilfenilo
2015.	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
2016.	3-fluoro-4-isopropilfenilo
2017.	4-(1-idroxi-1-metiletil)-ptienilo
2018.	4-(2-idroxi-2-metilpropil)-fenilo
2019.	4-acetilfenilo
2020.	4-carboxifenilo
2021.	4-(O-bencil)-fenilo
2022.	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
2023.	4-(CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-fenilo
2024.	4-(NH-CO-NH <sub>2</sub> )-fenilo
2025.	4-(metilsulfanil)-fenilo
2026.	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
2027.	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
2028.	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

2029.	4-(metilsulfonil)-fenilo
No.	Ar
2030.	4-(N-metoksi-N-metil-amino)-fenilo
2031.	4-(metoxiamino)-fenilo
2032.	4-(etoxiamino)-fenilo
2033.	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
2034.	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
2035.	4-(azetidin-1-il)-fenilo
2036.	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
2037.	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
2038.	4-((R)-2-metilazetidin-1 -il)-fenilo
2039.	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
2040.	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
2041.	4-(3-hidroksiazetidin-1-il)-fenilo
2042.	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
2043.	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
2044.	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
2045.	4-((R)-pyn-olidin-2-il)-fenilo
2046.	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
2047.	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
2048.	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
2049.	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2050.	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2051.	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2052.	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2053.	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2054.	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2055.	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2056.	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2057.	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

2058.	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
No.	Ar
2059.	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2060.	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2061.	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2062.	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2063.	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
2064.	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
2065.	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
2066.	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
2067.	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
2068.	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
2069.	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
2070.	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
2071.	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2072.	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2073.	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2074.	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2075.	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2076.	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2077.	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
2078.	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
2079.	4-(piperidin-1-il)-fenilo
2080.	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
2081.	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
2082.	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
2083.	4-(piperazin-1-il)-fenilo
2084.	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
2085.	4-(morfolin-4-il)-fenilo
2086.	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo



## ES 2 360 254 T3

2087.	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
No.	Ar
2088.	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
2089.	4-(pirrol-1-il)-fenilo
2090.	4-(pirrol-2-il)-fenilo
2091.	4-(pirrol-3-il)-fenilo
2092.	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
2093.	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
2094.	4-(furan-2-il)-fenilo
2095.	4-(furan-3-il)-fenilo
2096.	4-(tiofen-2-il)-fenilo
2097.	4-(tiofen-3-il)-fenilo
2098.	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
2099.	4-(pirazol-1-il)-fenilo
2100.	4-(pirazol-3-il)-fenilo
2101.	4-(pirazol-4-il)-fenilo
2102.	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
2103.	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
2104.	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
2105.	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
2106.	4-(imidazol-1-il)-fenilo
2107.	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
2108.	4-(oxazol-2-il)-fenilo
2109.	4-(oxazol-4-il)-fenilo
2110.	4-(oxazol-5-il)-fenilo
2111.	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
2112.	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
2113.	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
2114.	4-([1,2,3]-triazot-1-il)-fenilo
2115.	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo

## ES 2 360 254 T3

2116.	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
No.	Ar
2117.	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
2118.	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
2119.	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
2120.	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
2121.	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
2122.	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
2123.	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
2124.	4-([1,2,4]-Oxadiazol-5-il)-fenilo
2125.	4-([1,2,3]-Oxadiazol-4-il)-fenilo
2126.	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
2127.	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
2128.	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
2129.	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
2130.	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
2131.	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
2132.	4-furazan-3-il-fenilo
2133.	4-(pirid-2-il)-fenilo
2134.	4-(pirid-3-il)-fenilo
2135.	4-(pirid-4-il)-fenilo
2136.	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
2137.	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
2138.	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
2139.	5-isopropiltiofen-2-ilo
2140.	2-clorotiofen-5-ilo
2141.	2,5-diclorotiofen-4-ilo
2142.	2,3-diclorotiofen-5-ilo
2143.	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
2144.	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo

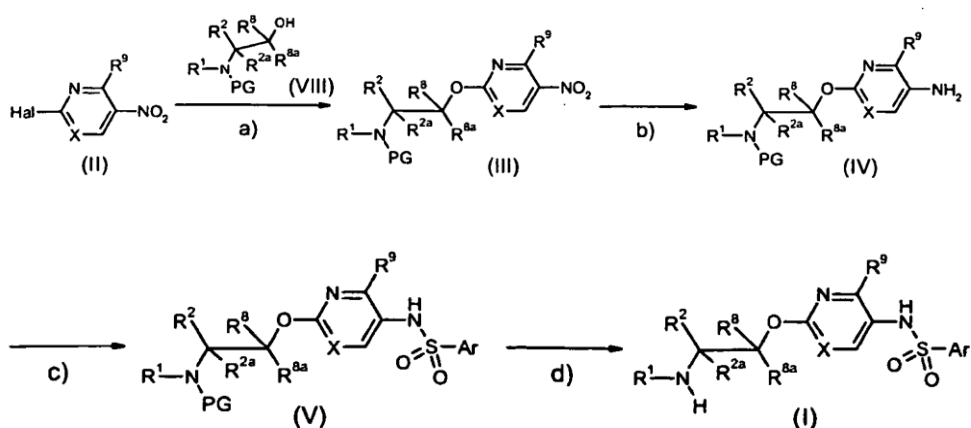
## ES 2 360 254 T3

2145.	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
No.	Ar
2146.	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
2147.	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
2148.	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
2149.	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
2150.	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
2151.	tiazol-2-ilo
2152.	4-metiltiazol-2-ilo
2153.	4-isopropiltiazol-2-ilo
2154.	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
2155.	5-metiltiazol-2-ilo
2156.	5-isopropiltiazol-2-ilo
2157.	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
2158.	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
2159.	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
2160.	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
2161.	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
2162.	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
2163.	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
2164.	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
2165.	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
2166.	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
2167.	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
2168.	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
2169.	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
2170.	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
2171.	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
2172.	3-bromo-2-cloropirid-5-ilo
2173.	2-(4-morfolino)-pirid-5-ilo

2174.	2-fenoxipirid-5-ilo
No.	Ar
2175.	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
2176.	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
2177.	8-quinolilo
2178.	5-isoquinolilo
2179.	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
2180.	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
2181.	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
2182.	benzotiazol-6-ilo
2183.	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
2184.	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
2185.	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
2186.	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
2187.	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazolilo

Los compuestos de la fórmula I donde  $R^3$  y  $R^{1a}$  son ambos hidrógeno y pueden prepararse por analogía con los métodos que son bien conocidos en la técnica. Un método preferido para la preparación de los compuestos I se delinea en el esquema 1:

## 5 Esquema 1



En el esquema 1  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^9$ , X y Ar tienen los significados dados más arriba. PG es un grupo protector de amino tal como tert-butoxicarbonilo o bencilo. Se divulgan grupos protectores adecuados, por ejemplo, en P. Kocienski, Protecting Groups, Tieme-Verland, Stuttgart 2000, Chapter 6. Hal es halógeno, en particular bromo o cloro.

De acuerdo con el esquema 1, siguiendo métodos estándar para reacciones de sustitución aromática nucleofílica, el compuesto II se hace reaccionar en la etapa a) con un aminoalcohol VIII en presencia de una base, tal como hidruro de

sodio, alcóxido de sodio o carbonato de potasio en un solvente orgánico tal como dimetilformamida, dioxano o tetrahidrofurano (véase por ejemplo WO 2004/000830).

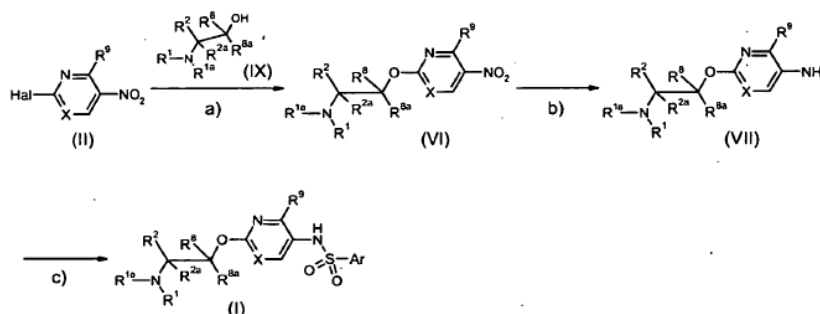
Alternativamente, los compuestos III pueden prepararse a partir de los compuestos II y VIII a través de reacciones catalizadas con paladio descritas en la literatura, por ejemplo, en J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, pp. 10770-10771. Un ejemplo de un catalizador adecuado de Pd(0) es Pd(OAc)<sub>2</sub> el cual se utiliza de forma normal en la presencia de un ligando como por ejemplo [1,1']binaftalenil-2-il-di-tert-butil-fosfano en solventes como por ejemplo tolueno o 1,2-dimetoxi etano.

El compuesto III nitro así obtenido se reduce en la etapa b) por medios convencionales para dar el compuesto amino correspondiente IV. Las condiciones de reacción requeridas corresponden a las condiciones habituales para la reducción de grupos nitro aromáticos, que han sido descritas extensamente en la literatura (véase, por ejemplo, J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd ed., J. Wiley & Sons, New-York, 1985, p. 1138 y la literatura citada en esta referencia). La reducción se alcanza, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto nitro III con un metal tal como hierro, zinc o estaño bajo condiciones de reacción ácidas, esto es, utilizando hidrógeno nascente, o utilizando un complejo de hidruro tal como hidruro de aluminio y litio o borohidruro de sodio, preferiblemente en presencia de compuestos de metales de transición de níquel o cobalto tales como NiCl<sub>2</sub>(P(fenil)<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o CoCl<sub>2</sub> (véase Ono et al. Chem. Ind. (London), 1983 p. 480), o utilizando NaBH<sub>2</sub>S<sub>3</sub> (véase Lalancette et al., Can. J. Chem. 49, 1971, p. 2990), siendo posible llevar a cabo estas reducciones, dependiendo del reactivo dado, en sustancia o en un solvente o diluyente. Alternativamente, la reducción de III a IV puede llevarse a cabo con hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, utilizando hidrogeno en la presencia de catalizadores basados en platino, paladio, níquel, rutenio o rodio. Los catalizadores pueden contener el metal de transición en forma elemental o en la forma de un compuesto complejo, de una sal o de un óxido del metal de transición, siendo posible, para el propósito de la modificación de la actividad, utilizar coligandos habituales, por ejemplo, compuestos orgánicos de fosfina, tales como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina o tri-n-butilfosfinas o fosfitos. El catalizador se emplea de forma habitual en cantidades que van desde 0.001 a una mol por mol de compuesto III, calculado como metal catalizador. En una variante preferida, la reducción se efectúa utilizando cloruro de estaño (II) en analogía con los métodos descritos en Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters 2002, 12(15), pp. 1917-1919 y J. Med. Chem. 2002, 45(21), pp. 4679-4688. La reacción de III con cloruro de estaño (II) se lleva a cabo preferiblemente en un solvente orgánico inerte, preferiblemente un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol o butanol.

El compuesto IV así obtenido se hace reaccionar con un arilsulfonilcloruro Cl-SO<sub>2</sub>-Ar, preferiblemente en presencia de una base, de acuerdo con procedimientos estándar de la técnica para proporcionar el compuesto V. La reacción representada en el esquema 1 etapa c) toma lugar bajo las condiciones de reacción que son habituales para la preparación de compuestos de arilsulfonamida o ésteres arilsulfónicos, respectivamente, y que se describen, por ejemplo, en J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd edition, Jonh Wiley & Sons, New-York 1985 p 444 y en la literatura citada allí, European J. Org. Chem. 2002 (13), pp. 2094-2108, Tetrahedron 2001, 57(27) pp. 5885-5895, Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters, 2000, 10(8), pp. 835-838 y Synthesis 2000 (1), pp. 103-108. La reacción habitualmente toma lugar en un solvente inerte, por ejemplo en un éter, tal como dietiléter, diisopropiléter, metiltertbutil-éter o tetrahidrofurano, un halohidrocarburo, tal como diclorometano, un hidrocarburo alifático o cicloalifático, tal como pentano, hexano o ciclohexano, o un hidrocarburo aromático, tal como tolueno, xileno, cumeno y similares, o en una mezcla de los solvente antes mencionados. La reacción de IV con Cl-SO<sub>2</sub>-Ar se lleva a cabo habitualmente en la presencia de una base auxiliar. Bases adecuadas son bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio, y bases orgánicas, por ejemplo trialkilaminas tales como trietilamina, o compuestos de piridina, tales como piridina, lutidina y similares. Estos últimos compuestos pueden al mismo tiempo servir como solventes. La base auxiliar se emplea habitualmente en al menos cantidades equimolares, con base en el compuesto amina IV.

En la etapa d) el grupo protector PG se escinde por medio convencionales (véase por ejemplo P. Kocienski, Protecting Groups, Tieme-Verlang, Stuttgart 2000, Capitulo 6), produciendo por lo tanto un compuesto I donde R<sup>1a</sup> es hidrógeno.

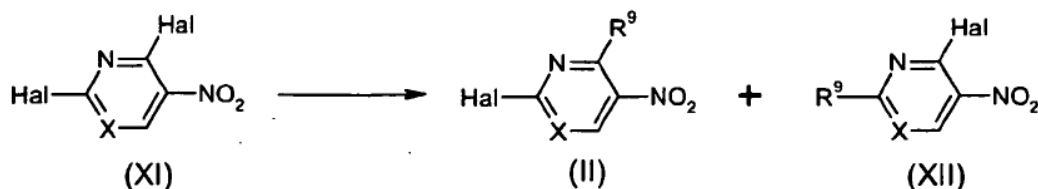
## Esquema 2



En el esquema 2 se representa la síntesis de los compuestos de la fórmula I donde  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^9$ , X y Ar tienen los significados que se dieron más arriba. Hal es halógeno, en particular bromo y el cloro. Las etapas de reacción a), b), y c) para obtener compuestos I en el esquema 2 siguen las etapas de reacción a), b), y c) descritas para el esquema 1.

- 5 Los compuestos II pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales.

### Esquema 3



Si  $R^9$  es alcoxi, los compuestos II también pueden sintetizarse de acuerdo con el esquema 3. Siguiendo métodos estándar, los compuestos XI comercialmente disponibles, donde Hal es halógeno, en particular bromo o cloro, se hacen reaccionar con una sal alcalina de un alcohol, por ejemplo, sal de sodio o potasio de por ejemplo metanol, etanol o n-propanol, en el alcohol correspondiente como solvente, por ejemplo, metanol, etanol o n-propanol. La mezcla así obtenida de compuestos II y XII puede separarse por ejemplo por medio de recristalización a partir de un solvente o por medio de cromatografía de proporcionar el compuesto deseado II. Los Aminoalcoholes VIII protegidos también son disponibles comercialmente o pueden obtenerse a partir de aminoalcoholes comercialmente disponibles por protección selectiva de los grupos amino de estos compuestos de acuerdo con métodos estándar (véase, por ejemplo P. Kocienski, Protecting Groups, loc. cit.).

Los aminoalcoholes IX también pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse por analogía con los métodos que son bien conocidos en la técnica.

Una persona experimentada también apreciará que los compuestos de la fórmula I donde  $R^3$  es diferente de hidrógeno, pueden obtenerse mediante alquilación selectiva del grupo sulfonamida en los compuestos de la fórmula V o I.

Si  $R^1$  o  $R^{1a}$  en el compuesto I es (son) alilo el o los grupos alilo pueden ser escindidos para obtener un compuesto I' o I'', donde R es hidrógeno. La escisión del grupo alilo se alcanza, por ejemplo, haciendo reaccionar I [ $R^1 = \text{alilo}$ ] con un agente atrapador de alilo, tal como ácido mercaptobenzoico o ácido 1,3-dimetilbarbitúrico, en presencia de cantidades catalíticas de compuestos de paladio (0) o compuestos de paladio que sean capaces de formar un compuesto de paladio (0) bajo condiciones de reacción, por ejemplo, dicloruro de paladio, tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) o tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0), ventajosamente en combinación con ligandos de fosfina, tales como por ejemplo triarilfosfinas, tales como la trifenilfosfina, trialquilfosfinas, tales como tributilfosfina, y cicloalquilfosfinas, tales como triciclohexilfosfina, y especialmente con ligandos de quelato de fosfina tales como 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil o 1,4-bis(difenilfosfina)butano, utilizando métodos conocidos en la literatura (con respecto a la eliminación de N-alilo en presencia de ácido mercaptobenzoico, véase WO 94/24088; con respecto a la eliminación en presencia de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico, véase J. Am Chem Soc 2001, 123 (28), pp 6.801-6808 y J. Org. Chem. 2002, 67 (11) pp 3718-3723). Alternativamente, la escisión del N-alilo también puede efectuarse haciéndolo reaccionar en presencia de compuestos de rodio, tales como tris (trifenilfosfina) clororodio (I), utilizando métodos conocidos en la literatura (véase J. Chem. Soc., Perkin Transaction I: Organic and Bio-Organic Chemistry 1999 (21) pp. 3089-3104 y Tetrahedron Asymmetry 1997, 8(20), pp. 3387 - 3391). Si  $R^1$  o  $R^{1a}$  en un compuesto I es (son) alilo, el grupo alilo puede también convertirse en un grupo n-propilo por hidrogenación en presencia de Pd-C como catalizador.

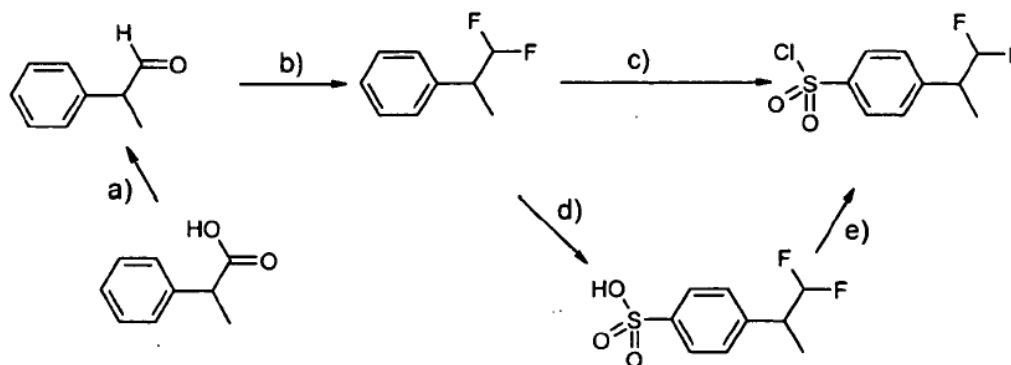
Si no se indica otra cosa, las reacciones antes descritas se llevan a cabo en general en un solvente a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del solvente empleado. Alternativamente, la energía de activación que se requiere para la reacción puede introducirse en la mezcla de reacción utilizando microondas, algo que ha demostrado tener valor, en particular, en el caso de reacciones catalizadas por metales de transición (con respecto a las reacciones utilizando microondas, véase Tetrahedron 2001, 57, p. 9199 ff. p. 9225 ff. y también, de forma general, "Microwaves in Organic Synthesis", André Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002.

Los sulfonilcloruros Cl-SO<sub>2</sub>-Ar también están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con métodos sintéticos estándar. Los sulfonilcloruros que contienen un radical R<sup>a</sup> fluorado pueden prepararse mediante rutas sintéticas diferentes, por ejemplo, haciendo reaccionar un precursor hidroxilo u oxo adecuado (por ejemplo, un compuesto Cl-SO<sub>2</sub>-Ar, que porta un radical hidroxilo u oxo sustituido) con agentes fluorantes como DAST (dietilaminosulfurotrifluoruro), morfolina-DAST, desoxoflor (bis (-2 metoxietil) aminosulfuro trifluoruro), reactivo de Ishikawa (N,N-dietil-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropil)amina; Journal of Fluor Chemistry, 1989, 43, 371-377). Más convencionalmente, el grupo hidroxilo de un compuesto aromático que porta un radical hidroxilo sustituido pero no un grupo clorosulfonilo, se transforma en un grupo saliente el cual es reemplazado por un ion fluoruro (J. Org. Chem., 1994, 59,

- 2898-22901; Tetrahedron Letters, 1998, 7305-6; J. Org. Chem., 1998, 63, 9587-9589, Synthesis, 1987, 920-21)). 9587-9589, Síntesis, 1987, 920-21)). La clorosulfonación directa subsecuente con ácido clorosulfónico (Heterocycles, 2001, 55, 9,1789-1803; J. Org. Chem., 2000, 65, 1399-1406) o un proceso de dos etapas que prepara primero los derivados de ácido sulfónico que luego son transformados en los sulfonilcloruros con, por ejemplo, ácido clorosulfónico, pentacloruro de fósforo (Eur. J. Med. Quím., 2002, 36, 809-828) y similares, produce el sulfonilcloruro deseado (Tetrahedron Letters, 1991, 33,50 desde 7787-7788). Los Sulfonilcloruros también pueden prepararse por diazotación de un precursor amínico adecuado Ar-NH<sub>2</sub> con nitrito de sodio bajo condiciones ácidas y reacción con dióxido de azufre en ácido acético (esquema (iii); J. Org Chem, 1960, 25, 1824-26); por oxidación de heteroaril tioles adecuados HS-Ar o heteroaril-bencil-tioéteres C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-S-Ar con cloro (Synthesis, 1998, 36-38; J. Am. Chem. Soc., 1950, 74, 4890-92); directamente hasta los cloruros de sulfonilo correspondientes. Los siguientes son conocidos en la técnica o pueden prepararse por métodos estándar, por ejemplo precursores de mercapto-pirimidinas o de pirimidinil-benciltioéter pueden, por ejemplo, prepararse de acuerdo con la literatura (Chemische Berichte, 1960, 1208-11; Chemische Berichte, 1960, 95, 230-235; Collection Czechoslow. Chem. Comm., 1959, 24, 1667-1671; Austr. J. Chem., 1966, 19, 2321-30; Chemiker-Zeitung, 101, 6, 1977, 305-7; Tetrahedron, 2002, 58, 887-890; Synthesis, 1983, 641-645.
- 15 Una persona experimentada apreciará fácilmente que los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse a partir de compuestos estructuralmente similares por interconversión de grupos funcionales. En particular los radicales N R<sup>a</sup> enlazadas a N pueden introducirse en los compuestos de la fórmula I haciendo reaccionar el compuesto halogenado correspondiente, esto es un compuesto de la fórmula I, el cual en vez de R<sup>a</sup> porta un átomo de halógeno, en particular un átomo de bromo o yodo, con una amina primaria o secundaria en la presencia de una base, preferiblemente también en la presencia de un catalizador de paladio en términos de la reacción de Buchwald-Hartwig.

En los siguientes esquemas 4 a 6 se muestran varias rutas que son adecuadas para preparar cloruros de bencenosulfonilo que portan un radical propilo fluorado.

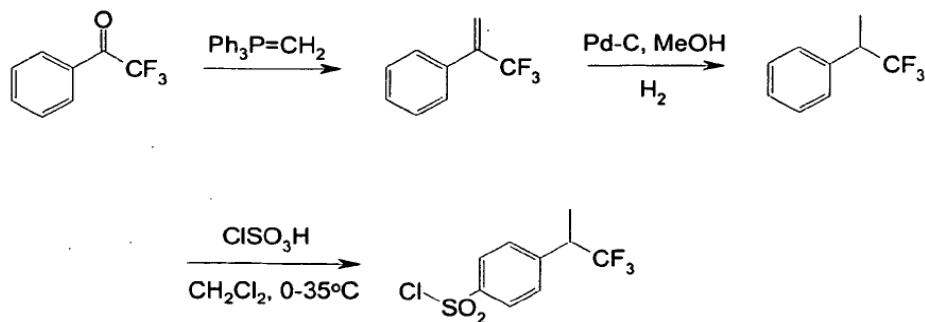
#### Esquema 4:



- 25 El intermedio cloruro de 4-(1,1-difluoropropan-2-il)benceno-1-sulfonilo puede prepararse a partir del ácido 2-fenilpropanoico disponible comercialmente. En la primera etapa a) el ácido 2-fenilpropanoico es convertido en el éster de alquilo por ésterificación con un alcohol (por ejemplo, metanol o etanol), bajo catálisis ácida (por ejemplo, HCl, SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). El éster puede ser reducido al 2-fenil propanol correspondiente y mediante un agente reductor tal como DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio). El aldehído es convertido en el derivado 1,1-difluoro-2-propilo por reacción con un reactivo fluorante adecuado como DAST (dietilaminosulfurtrifluoruro), morfolina-DAST, desoxofluor (bis(2-metoxietil) aminosulfur trifluoruro), reactivo de Ishikawa (N,N-dietil-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropil)amina; Journal of Fluor Chemistry, 1989, 43, 371-377) (etapa b). El 1,1-difluoro-2-fenilpropano así obtenido puede convertirse en cloruro de 4-(1,1difluoro-2-propil)bencenosulfonilo bien sea por clorosulfonación directa con ácido clorosulfónico (Heterocycles, 2001, 55, 9, 1789-1803; J. Org. Chem., 2000, 65, 1399-1406) (etapa c) o mediante un proceso de dos etapas que prepara primero los derivados del ácido sulfónico (etapa d) que luego son transformados en los sulfonilcloruros (etapa e) por reacción con por ejemplo, ácido clorosulfónico, pentacloruro de fósforo ((Eur. J. Med. Chem., 2002, 36, 809-828); a través de diazotización de precursores adecuados de amina con nitrito de sodio bajo condiciones ácidas y reacción con dióxido de azufre en ácido acético (J. Org. Chem., 1960, 25, 1824-26); oxidación de heteroariltioles o heteroaril-bencil-tioéteres adecuados con cloro (Synthesis, 1998, 36-38; J. Am. Chem. Soc., 1950, 74, 4890-92) directo hasta los cloruros de sulfonilo correspondientes.

La síntesis mostrada en el esquema 4 también puede llevarse a cabo utilizando ácido (R)-2-fenilpropanoico y ácido (S)-2-fenilpropanoico, respectivamente, para dar los correspondientes cloruros de 4-(1,1-difluoropropan-2-il)benceno-1-sulfonilo quirales.

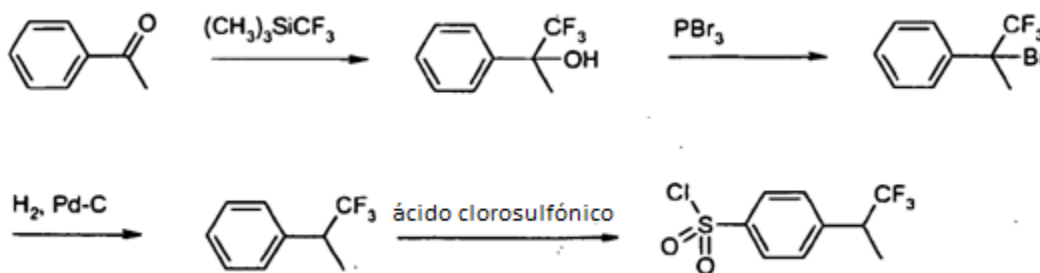
#### Esquema 5:



El intermedio de cloruro de 4-(1,1,1-Trifluoropropan-2-il)benzeno-1-sulfonilo puede prepararse a partir de la 2,2,2-trifluoro-1-feniletanona disponible comercialmente mediante una ruta sintética mostrada en el esquema 5. La cetona puede convertirse en el 3,3,3-trifluoro-2-fenilpropeno mediante una reacción de Wittig con una ilida adecuada, tal como metilén-trifenilfosfano (preparada por reacción del haluro de metiltrifenilfosfonio y una base adecuada tal como diisopropilamida de litio o tertbutóxido de potasio) o de acuerdo con la reacción de Horner-Emmons haciendo reaccionar la cetona con un fosfonato adecuado tal como un dietilmetilfosfonato y una base adecuada tal como diisopropilamida de litio o tertbutóxido de potasio. El 3,3,3-trifluoro-2-fenilpropeno así obtenido puede luego ser reducido al alcano saturado mediante hidrogenación catalítica (por ejemplo Pd-C) seguida por conversión al cloruro de sulfonilo por los métodos descritos en el esquema 4.

La síntesis del esquema 5 puede llevarse a cabo utilizando un catalizador quiral para la hidrogenación del alqueno para permitir la preparación de los correspondientes cloruros de 4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzeno-1-sulfonilo quirales.

#### Esquema 6:



El cloruro de 4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzeno-1-sulfonilo también puede prepararse a partir de la 1-fenil-etanona comercialmente disponible mediante un procedimiento de cuatro etapas como se muestra en el esquema 6. La cetona puede ser convertida en el intermedio trifluorometil hidroxilo por reacción con trimetil-trifluorometil-silano (Journal of Organic Chemistry, 2000, 65, 8848-8856; Journal of Fluor Chemistry, 2003, 122, 243-246) el cual puede ser convertido en el bromuro de trifluorometilo (Journal of the American Chemical Society, 1987, 109, 2435-4). La deshalogenación mediante hidrogenación catalítica (por ejemplo, Pd-C) puede seguirse por conversión del cloruro de sulfonilo mediante los métodos descritos más arriba.

Ejemplos de solventes que pueden utilizarse son éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, metil tert-butiléter o tetrahidrofurano, solventes polares apróticos, tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetoxietano y acetonitrilo, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno, cetonas tales como acetona o metil etil cetona, halohidrocarburos, tales como diclorometano, triclorometano o dicloroetano, ésteres, tales como acetato de etilo y butirato de metilo, ácidos carboxílicos tales como ácido acético o ácido propiónico, y alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, 2-butanol y tert-butanol.

Si se desea, es posible que esté presente una base con el fin de neutralizar los protones que son liberados en las reacciones. Bases adecuadas incluyen bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato hidrógeno de sodio o carbonato hidrógeno de potasio, y, además, alcóxidos, tales como metóxido de sodio o etóxido de sodio, hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio, y también compuestos organometálicos, tales como compuestos de butil-litio o compuestos de alquilmagnesio, o bases nitrogenadas orgánicas, tales como trietilamina o piridina. Estos últimos compuestos pueden al mismo tiempo servir como solventes.

El producto crudo es aislado de una forma habitual, por ejemplo, por filtración, eliminación por destilación del solvente o extracción de la mezcla de reacción, etc. Los compuestos resultantes pueden purificarse de una forma habitual, por ejemplo, por medio de recristalización de un solvente, por medio de cromatografía o por medio de conversión en una sal de adición ácida.



Las sales de adición ácidas se preparan de una forma habitual mezclando la base libre con el ácido correspondiente, cuando sea apropiado en solución en un solvente orgánico, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como metanol, etanol o propanol, un éter, tal como metil tert-butil éter o diisopropiléter, una cetona, tal como acetona o metil etil cetona, o un éster, tal como acetato de etilo.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I son ligandos del receptor de dopamina D<sub>3</sub> altamente selectivos, debido a su baja afinidad por otros receptores tales como receptores de D<sub>1</sub>, receptores de D<sub>4</sub>, receptores de α1-adrenérgico y/o α2-adrenérgico, receptores muscarinérgicos, receptores de histamina, receptores de opiatos y, en particular, receptores de dopamina D<sub>2</sub>, dando lugar a menores efectos laterales de lo que hacen los neurolépticos clásicos, que son antagonistas del receptor de D<sub>2</sub>. Un compuesto de la invención puede ser un agonista del receptor de dopamina D<sub>3</sub>, incluyendo actividad agonística parcial o un antagonista de un receptor de dopamina D<sub>3</sub>, incluyendo actividad antagonística parcial.

- 15 La alta afinidad de los compuestos de acuerdo con la invención por los receptores D<sub>3</sub> se refleja en las constantes de enlazamiento del receptor muy bajas in vitro (valores K<sub>i</sub> (D<sub>3</sub>)) de como regla menos de 50 nM (nmol/l), preferiblemente menos de 10 nM y, en particular de menos de 5 nM. El desplazamiento del [<sup>125</sup>I]-yodosuiprida puede, por ejemplo, utilizarse en estudios de enlazamiento de receptores para determinar las afinidades de enlazamiento para los receptores D<sub>3</sub>.

- 20 La selectividad de los compuestos de acuerdo con la invención, esto es, la relación de K<sub>i</sub>(D<sub>2</sub>)/K<sub>i</sub>(D<sub>3</sub>) de los constantes de enlazamiento del receptor, es como regla al menos 50, preferiblemente al menos 100, aún mejor al menos 150. El desplazamiento del [<sup>3</sup>H]SCH23390, [<sup>125</sup>I] yodosulprida o [<sup>125</sup>I] espiperona pueden utilizarse, por ejemplo, para llevar a cabo los estudios de enlazamiento al receptor en los receptores de D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub>.

- 25 Debido a su perfil de enlazamiento, los compuestos pueden ser utilizados para tratar enfermedades que responden a los ligandos del receptor de dopamina D<sub>3</sub> (o que son susceptibles de tratamiento con un ligando de receptor de dopamina D<sub>3</sub>, respectivamente), esto es, son efectivos para tratar aquellos trastornos médicos o enfermedades en los cuales el ejercer una influencia (modular) sobre los receptores de dopamina D<sub>3</sub> lleva a un mejoramiento en el cuadro clínico o a que la enfermedad sea curada. Ejemplos de estas enfermedades son trastornos o enfermedades del sistema nervioso central.

- 30 Los trastornos o enfermedades del sistema nervioso central se entienden como trastornos significativos que afectan la médula espinal y, en particular, el cerebro. Dentro del significado de la invención, el término "trastorno" denota perturbaciones y/o anomalías que son como regla general vistos como condiciones o funciones patológicas que pueden manifestarse por sí mismas en forma de señales, síntomas y/o mal funcionamientos particulares. Mientras que el tratamiento de acuerdo con la invención puede dirigirse hacia trastornos individuales, esto es, anomalías o condiciones patológicas, también es posible para varias anomalías, que pueden estar enlazadas de forma casuística una con otra, combinarse en patrones, esto es, síndromes, que pueden ser tratados de acuerdo con la invención.

- 35 Los trastornos que pueden ser tratados de acuerdo con la invención son, en particular, perturbaciones psiquiátricas y neurológicas. Estas perturbaciones incluyen, en particular, perturbaciones orgánicas, que incluyen perturbaciones sintomáticas tales como psicosis del tipo de reacción exógena aguda o psicosis de atención o de causas orgánicas o exógenas, por ejemplo, en asociación con perturbaciones metabólicas, infecciones y endocrinopatologías; psicosis endógenas, tales como esquizofrenia y perturbaciones esquizotípicas y por alucinaciones; perturbaciones afectivas, tales como depresiones manía y/o condiciones maniaco-depresivas, y también formas mixtas de las perturbaciones antes mencionadas; perturbaciones neuróticas y somatofórmicas y también perturbaciones en asociación con el estrés; perturbaciones disociativas, por ejemplo pérdidas de conciencia, turbiedad en la conciencia, perturbaciones de doble conciencia y personal; perturbaciones en la atención y en el comprometimiento del andar/dormir, tales como perturbaciones de comportamiento y perturbaciones emocionales cuyo inicio yace en la niñez y en la juventud, por ejemplo, hiperactividad en niños, déficits intelectuales, en particular perturbaciones a la atención (trastornos de déficit de atención), perturbaciones en la memoria y perturbaciones cognitivas, por ejemplo, aprendizaje y memoria anormales (función cognitiva anormal), demencia, narcolepsia y perturbaciones del sueño, por ejemplo, síndrome de las piernas inquietas, perturbaciones en el desarrollo; estados de ansiedad, delirio, perturbaciones en la vida sexual, por ejemplo, impotencia en hombres; perturbaciones en la alimentación, por ejemplo anorexia o bulimia, adicción y otras perturbaciones psiquiátricas no especificadas.

- 50 Los trastornos que pueden tratarse de acuerdo con la invención también incluyen enfermedad de Parkinson y epilepsia y, en particular, las perturbaciones afectivas relacionadas con las mismas.

- 55 Las enfermedades de adicción incluyen trastornos psíquicos y perturbaciones de comportamiento que son causadas por el abuso de sustancias psicotrópicas, tales como farmacéuticos o narcóticos, y también otras enfermedades de adicción, tales como la adicción al juego (trastornos de control de impulsos no clasificados en otro lugar). Ejemplos de sustancias adictivas son: opioides (morfina, por ejemplo, heroína y codeína), cocaína; nicotina; alcohol, sustancias que interactúan con el complejo del canal de cloruro de GABA, sedativos, hipnóticos y tranquilizantes, por ejemplo, benzodiazepinas; LSD, cannabinoides; estimulantes psicomotores, tales como 3,4-metilendioxi-N-metilanfetamina (éxtasis); anfetamina y sustancias similares a la anfetamina tales como metilfenidato y otros estimulantes incluyendo

cafeína; sustancias adictivas que entran particularmente en consideración son los opioides, cocaína, anfetaminas o sustancias similares a la anfetamina, nicotina y alcohol.

5 Con respecto al tratamiento de enfermedades de adicción, se da preferencia particular a aquellos compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I que por sí mismos no poseen ningún efecto psicotrópico. Esto puede observarse también en una prueba utilizando ratas, las cuales, después de haber recibido la administración de compuestos que pueden utilizarse de acuerdo con la invención, reducen su autoadministración de sustancias psicotrópicas, por ejemplo cocaína.

10 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para tratar trastornos cuyas causas pueden al menos parcialmente atribuirse a la actividad anómala de los receptores de la dopamina D<sub>3</sub>.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el tratamiento se dirige, en particular, hacia aquellos trastornos que pueden ser influenciados, dentro del sentido de un tratamiento medicinal expeditivo, mediante el enlazamiento de patrones de enlazamiento administrados de forma exógena preferiblemente (ligandos) a receptores de dopamina D<sub>3</sub>.

15 Las enfermedades que pueden ser tratadas con los compuestos de acuerdo con la invención se caracterizan frecuentemente por el desarrollo progresivo, esto es, las condiciones antes descritas cambian con el curso del tiempo; como regla general, la severidad se incrementa y las condiciones pueden fusionarse posiblemente una con otra o pueden aparecer otras condiciones además de aquellas que ya existen.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser utilizados para tratar un gran número de señales, síntomas y/o malfunciones que están relacionadas con los desórdenes del sistema nervioso central y, en particular, con las condiciones antes mencionadas. Estas señales, síntomas y/o mal funcionamiento se incluyen, por ejemplo, una relación perturbada con la realidad, falta de discernimiento y capacidad para satisfacer normas sociales habituales o las exigencias hechas por la vida, cambios en temperamento, cambios en conductas individuales, tales como hambre, sueño, sed, etc., y en el ánimo, perturbaciones en la capacidad para observar y combinar, cambios en la personalidad, en particular la flexibilidad emocional, alucinaciones, perturbaciones del ego, distracción, ambivalencia, autismo, despersonalización y percepciones falsas, ideas provenientes de alucinaciones, habla inconexa, carencia de sinquiesia, marcha a pasos cortos, postura flexionada de tronco y miembros, temblor, pobreza de expresión facial, habla monótona, depresiones, apatía, espontaneidad y poder de decisión impedidos, capacidad de asociación empobrecida, ansiedad, agitación nerviosa, tartamudeo, fobia social, perturbaciones de pánico, síntomas de retiro en asociación con dependencia, síndromes maniformes, estados de excitación y confusión, disforia, síndromes disquinéticos y desórdenes tipo tics, por ejemplo, corea de Huntington y síndrome de Gilles-de-la-Tourette, síndromes vértigo, por ejemplo, vértigo posicional periférico, rotacional y oscilatorio, melancolía, histeria, hipocondría y similares.

30 Dentro del significado de la invención, un tratamiento también incluye un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular una profilaxis relapsa o profilaxis en fase, así como tratamiento de signos síntomas y/o mal funciones agudas crónicas. El tratamiento puede orientarse sintomáticamente, por ejemplo como supresión de síntomas. También puede ser efectuado durante un corto período, orientado al término medio o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo dentro del contexto de una terapia de mantenimiento.

40 Por lo tanto los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados preferiblemente para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, en particular para tratar desórdenes afectivos; perturbaciones neuróticas, perturbaciones por estrés y perturbaciones somatoformes y psicosis, y en particular, para tratar esquizofrenia y depresión. Debido a su alta selectividad con respecto al receptor de D<sub>3</sub>, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para tratar perturbaciones de la función renal, en particular perturbaciones de la función renal que son causadas por diabetes mellitus (véase WO 00/67847) y, especialmente, nefropatía diabética.

45 En particular, los compuestos de la invención son adecuados para tratar los siguientes desórdenes: enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, perturbaciones cognitivas, depresión, ansiedad, adicción, perturbaciones en la función renal, perturbaciones en la alimentación y epilepsia.

50 Dentro del contexto del tratamiento, el uso de acuerdo con la invención de los compuestos descritos involucra un método. En este método, una cantidad efectiva de uno o más compuestos, como regla general formulados de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria, se administra al individuo que va a ser tratado, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, un animal productivo o un animal doméstico. Si tal tratamiento está indicado, y en qué forma va a tener lugar, depende del caso individual y está sometido a la asesoría médica (diagnóstico) que toma en consideración señales, síntomas y/o malfunciones que están presentes, los riesgos de desarrollar señales, síntomas y/o malfunciones particulares, y otros factores.

55 Como regla general, el tratamiento se efectúa por medio de una administración diaria sencilla o repetida, cuando son apropiadas juntas, o alternativamente con otros compuestos activos o preparaciones que contienen un compuesto activo tal como una dosis diaria de preferiblemente desde aproximadamente 0.1 hasta 1000 mg/kg de peso corporal, en

el caso de administración oral, o desde aproximadamente 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal, en el caso de administración parentérica, que se suministra a un individuo que va a ser tratado.

5 La invención también se relaciona con la producción de composiciones farmacéuticas para tratar un individuo, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, animal productivo o animal doméstico. Así, los ligandos son administrados habitualmente en la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable junto con al menos un compuesto de acuerdo con la invención y, cuando es apropiado, otros compuestos activos. Estas composiciones pueden, por ejemplo, ser administradas oralmente, rectalmente, transdermicamente, subcutáneamente, por vía intravenosa, intramuscular o intranasal.

10 Ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas son formas medicinales sólidas, tales como polvos, gránulos, tabletas, en particular tabletas con película, grageas, saquitos, bolsitas, tabletas recubiertas con azúcar, cápsulas, tales como cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blandas, supositorios o formas medicinales vaginales, formas medicinales semisólidas, tales como ungüentos, cremas, hidrogeles, pastas o emplastos, y también formas medicinales también líquidas, tales como soluciones, emulsiones, en particular emulsiones de aceite en agua, suspensiones, por ejemplo lociones, preparaciones para inyección y preparaciones para infusión, y gotas para ojos y gotas para oídos.

15 También pueden utilizarse dispositivos de liberación implantados para administrar los inhibidores de acuerdo con la invención. Además, también es posible utilizar liposomas o microesferas.

Cuando se producen las composiciones, los compuestos de acuerdo con la invención se mezclan o diluyen opcionalmente con uno o más excipientes. Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos que sirven como vehículos, portadores o medios para el compuesto activo.

20 Excipientes adecuados aparecen listados en monografías medicinales especializadas. Además, las formulaciones pueden comprender vehículos o sustancias auxiliares habituales farmacéuticamente aceptables, tales como deslizantes; agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión; preservativos; antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizadores de la emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes enmascaradores del olor; correctores del sabor, resinas, hidrocoloides, solventes, solubilizante; agentes neutralizantes; aceleradores de la difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes de reengrasado y sobreengrasado; materia prima para ungüentos, cremas o aceites, derivados de silicona; auxiliares para esparcir; estabilizantes; esterilizantes; bases para supositorios; auxiliares para tabletas, tales como aglomerantes, agentes de relleno, deslizantes, desintegrantes o recubrimientos; propelentes; agentes secantes, opacificantes, espesantes, ceras, plastificantes y aceites minerales blancos. Una formulación en este aspecto se basa sobre un conocimiento especializado tal como se describe por ejemplo, en Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Enciclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4th edition, Aulendorf: ECV-Editio Kantor-Verlag, 1996.

25

30

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención sin limitarla.

35 Los compuestos fueron caracterizados a través de RMN protónica en  $d_6$ -dimetilsulfóxido o  $d$ -cloroformo, si no se establece otra cosa, en un instrumento de RMN a 400 MHz o 500 MHz (Bruker AVANCE), o por espectrometría de masas, en general, registrado a través de HPLC-MS en un gradiente rápido sobre un material  $C_{18}$  (modo electroaspersión-ionización (ESI)), o punto de fusión.

40 Las propiedades espectrales de resonancia magnética nuclear (RMN) se refieren a los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) expresados en partes por millón (ppm). El área relativa de los desplazamientos en el espectro  $^1H$  RMN corresponde al número de átomos de hidrógeno para un tipo funcional en particular en la molécula. La naturaleza del desplazamiento, con respecto a multiplicidad, se indica como singlete (s), singlete ancho (s.br.), doblete (d), doblete ancho (d br.), triplete (t), triplete ancho (t br.), cuarteto (q), quinteto (quint.) y multiplete (m).

## Ejemplos de preparación

### I. Intermedios

45 a. [2-(5-Amino-6-metoxi-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico

a.1 [2-(6-Metoxi-5-nitro-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico

50 Una mezcla de 6-bromo-2-metoxi-3-nitropiridina (5 g, 21.46 mmol), éster tert-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-propil-carbámico (4.36 g, 21.46 mmol) y  $K_2CO_3$  (2.97 g, 21.46 mmol) en dimetilformamida (DMF) (60 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas y a 40°C durante 4 horas. Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida el residuo fue purificado por cromatografía en sílica gel con diclorometano/metanol (10:0, 9:1, 7:3, 0:10) como eluyente para proveer 2.81 g (36.9%) del producto.

MS (ESI) m / z: 356,25 [M + H (-BOC)]<sup>+</sup>

a.2 [2-(5-Amino-6-metoxi-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico

5 Una mezcla de [2-(6-metoxi-5-nitro-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico (1.12 g, 3.16 mmol) y paladio al 10% sobre carbón (0.34 g, 0.316 mmol en etanol (80 ml) se hidrogenó a presión atmosférica hasta que el consumo de hidrógeno fue completo. Después de filtración y evaporación del solvente bajo presión reducida se obtuvieron 960 mg (93.5% del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 326.25 [M+H]<sup>+</sup>

b. 6-(1-Bencil-Dyrrolidin-3-iloxi)-2-metoxi-piridin-3-ilamina

b.1 6-(1-Bencil-pirrolidin-3-iloxi)-2-metoxi-3-nitro-piridina

10 Una mezcla de 6-bromo-2-metoxi-3-nitropiridina (1.5 g, 6.44 mmol), 1-bencil-pirrolidin-3-ol (1.14 g, 6.44 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.89 g, 6.44 mmol) en dimetilformamida (DMF) (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a 40°C durante 4 horas. Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida el residuo fue purificado por cromatografía en sílica gel con diclorometano/metanol (10:0, 9:1, 7:3, 0:10) como eluyente para proporcionar 380 mg (18.1%) del producto.

MS (ESI) m/z: 330.15 [M+H]<sup>+</sup>

15 b.2 6-(1-Bencil-pirrolidin-3-iloxi)-2-metoxi-piridin-3-ilamina

20 A una solución de 6-(1-bencil-pirrolidin-3-iloxi)-2-metoxi-3-nitro-piridina (0.38 g, 1.15 mmol) en ácido acético (4 ml) a 80°C se añadió hierro (0.32 g, 5.77 mmol) lentamente en porciones. La reacción exotérmica fue agitada durante 3 horas a 80°C. Después de evaporación del solvente bajo presión reducida el residuo sólido fue disuelto en NaOH 1N, el cual fue extraído 6 veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas y el solvente evaporado para obtener 240 mg (68.9%) del compuesto del título.

MS (ESI) m / z: 300,15 [M + H]<sup>+</sup>

c. 2-Metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-oyridin-3-ilamina

El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo descrito en la preparación del intermedios a. partiendo de 6-bromo-2-metoxi-3-nitropiridina y 2-pirrolidin-1-il-etanol.

25 MS (ESI) m / z: 268,15 [M + H]<sup>+</sup>

d. [2-(5-Amino-4-metoxi-pirimidin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico

d.1 2-Cloro-4-metoxi-5-nitro-pirimidina

30 A una solución de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina (10 g, 51.55 mmol) en metanol (150 ml) a -10°C se agregó una solución de metanolato de potasio (3.62 g, 51.55 mmol) en metanol (150 ml) durante un período de 10 minutos. La mezcla se dejó calentar hasta 0°C y el solvente fue evaporado bajo presión reducida a 30°C. El residuo fue purificado por cromatografía en sílica gel con n-heptano acetato de etilo (3:1) como eluyente produciendo 3.7 g (37.9%) del compuesto del título. Se obtuvieron 1.34 g (13.7%) de 4-cloro-2-metoxi-5-nitropirimidina como producto colateral.

MS (ESI) m/z: 196.15 [M + H]<sup>+</sup>

d.2 [2-(4-Metoxi-5-nitro-pirimidin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico

35 A una solución de éster tert-butílico de ácido (2-hidroxi-etil)-propil-carbámico (1.07 g, 5.28 mmol) en THF (40 ml) a 0°C se añadió NaH (0.25 g, 5.80 mmol). Después de agitar la suspensión a 0°C durante 30 minutos se agregó una solución de 2-cloro-4-metoxi-5-nitropirimidina (1 g, 5.28 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla fue agregada a agua, la cual se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título.

40

MS (ESI) m/z: 357.15 [M + H]<sup>+</sup>

d.3 [2-(5-Amino-4-metoxi-pirimidin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico

A una mezcla de [2-(4-metoxi-5-nitro-pirimidin-2-iloxi)-etil]-propil(ácido) carbámico, éster tert-butílico (1.76 g, 4.94 mmol) crudo y paladio al 10% sobre carbón (200 mg) en agua (15 ml) se añadió lentamente una solución de formiato de

5 amonio (3.12 g, 49.44 mmol) en agua (10 ml) a 80°C. Después de agitar durante 1 hora a 80°C la mezcla fue filtrada y concentrada bajo presión reducida. La capa acuosa fue extraída tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel con tolueno/THF/MeOH (4:1:1)/trietilamina al 2.5% para dar 720 mg (44.7%) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 327.15 [M + H]<sup>+</sup>

e. 6-(2-Dimetilamino-etoxi)-piridin-3-viamina

El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para la preparación del intermedio a., partiendo de 2-cloro-5-nitropiridina y 2-dimetilaminoetanol.

10 MS (ESI) m/z: 182.15 [M + H]<sup>+</sup>

f. [2-(5-Amino-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico

El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para la preparación del intermedio a. partiendo de 2-cloro-5-nitropiridina y (2-hidroxi-etil)-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico.

MS (ESI) m/z: 326.15 [M+H]<sup>+</sup>

15 g. 4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)bencenosulfonilo cloruro

g.1 Ácido tolueno-4-sulfónico (S)-2-fenil-propil éster

20 A una solución de 20 g de (S)-(-)-2-fenil-1-propanol en 240 ml de diclorometano se añadieron en porciones 28 g de cloruro de p-toluenosulfonilo (146.8 mmol). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la fase orgánica fue lavada con 100 ml de agua, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida para producir 43 g del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ [ppm] 7.65 (d, 2H), 7.15-7.3 (m, 5H), 7.1 (d, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.3 (d, 3H).

g.2 ((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-benceno

25 9.62 g de (S)-2-fenil-propil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (33.13 mmol) se disolvieron en 80 ml de polietilenglicol 400. Se añadieron 9.62 g de fluoruro de potasio (165.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 días y otros 2 días a 55-70°C. La reacción fue tratada con 150 ml de solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se extrajo tres veces con dietiléter, y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado a través de cromatografía en sílica gel, utilizando ciclohexano/acetato de etilo al 15% como eluyente. Se aislaron 2.85 g del producto deseado, que contenía 25% del producto colateral de eliminación.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ [ppm] 7.2-7.4 (m, 5H), 4.3-4.6 (several m, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.3 (m, 3H).

g.3 4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo cloruro

35 Se disolvieron 3.5 g de ((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-benceno (25.32 mmol) en 80 ml de diclorometano. A 0-5°C, se añadieron gota a gota 11.81 g de ácido clorosulfónico (101.31 mmol) disueltos en 20 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y 2 horas a 30°C. El solvente fue evaporado. Se agregaron 150 ml de dietiléter al residuo, se lavó una vez con 150 ml de agua, y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado a través de cromatografía sobre sílica gel con n-heptano-diclorometano (6:4) como eluyente para dar 1.5 g del compuesto del título.

40 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 4.5 (dd, 2H), 3.25 (m, 1H), 1.4 (d, 3H).

h. 4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo cloruro

h.1 Ácido tolueno-4-sulfónico (R)-2-fenil-propil éster

Siguiendo el procedimiento análogo al usado para la síntesis de ácido tolueno-4-sulfónico (S)-2-fenil-propil éster, pero usando (R)-2-fenil-1-propanol como compuesto de partida, se preparó el compuesto del título.

## h.2 ((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-benceno

Se preparó el compuesto del título como se describe más arriba para la síntesis de ((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-benceno, pero usando ácido tolueno-4-sulfónico (R)-2-fenil-propil éster en lugar de ácido tolueno-4-sulfónico (S)-2-fenilpropil éster.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] 7.2-7.4 (m, 5H), 4.3-4.6 (several m, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.3 (m, 3H).

## 5 h.3 4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo cloruro

Se disolvieron 1.3 g de ((R)-2-fluoro-1-metil-etil)-benceno (9.4 mmol) en 50 ml de diclorometano. Se agregaron gota a gota a 0-5°C, 1.1 g de ácido clorosulfónico (9.4 mmol) disueltos en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0-5°C y luego se añadió a una solución de 2.15 g de pentacloruro de fósforo disueltos en 40 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0-5°C y durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado, se agregaron 100 ml de dietiléter, la mezcla fue lavada una vez con 150 ml de agua, y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado a través de cromatografía en sílica gel con n-heptano-diclorometano (1:1) como eluyente para dar 0.261 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 4.5 (dd, 2H), 3.25 (m, 1H), 1.4 (d, 3H).

## 15 i. 4-(2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo cloruro

Siguiendo los procedimientos análogos al usado para la preparación de 4-((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilcloruro, pero partiendo de 2-fenil-1-propanol in step a.3.g.1, se preparó el compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 4.5 (dd, 2H), 3.25 (m, 1H), 1.4 (d, 3H).

## k. 4-(3-Fluoropropil)-bencenosulfonilo cloruro

## 20 k.1 (3-Fluoropropil)-benceno

Se disolvieron 15.6 g de dietilaminosulfurtrifluoruro (DAST, 96.91 mmol) en 18 ml de diclorometano. A 0-5°C, se agregaron gota a gota 12 g de 3-fenil-1-propanol (88.1 mmol) disueltos en 30 ml de diclorometano. La mezcla de reacción fue agitada durante 18 horas, y, después de la adición de 30 ml de diclorometano, se vertió sobre 100 ml de agua con hielo. La capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y el solvente fue evaporado. El producto crudo fue purificado por destilación a una temperatura de baño de 106°C a 20 mm para producir 7.4 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] 7.1-7.3 (m, 5H), 4.4 (dt, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.0 (m, 2H).

## k.2 4-(3-Fluoropropil)-bencenosulfonilo cloruro

Se disolvieron 4.1 g de (3-fluoro-propil)-benceno (29.67 mmol) en 40 ml de diclorometano. Se añadieron gota a gota a 0-5°C, 6.91 g de ácido clorosulfónico (59.34 mmol), disueltos en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 0-5°C y luego se añadió a una solución de 6.8 g de pentacloruro de fósforo (32.63 mmol) disueltos en 50 ml de diclorometano. La mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora a 5-10°C. El solvente fue evaporado, se agregaron 150 ml de dietiléter, la solución fue lavada una vez con 150 ml de mezcla hielo y agua, y la capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel con n-heptano-diclorometano (11:9) como eluyente para dar 5.5 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] 7.95 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 4.5 (dt, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.05 (m, 2H).

## m. 4-(2-Fluoroetil)-bencenosulfonilo cloruro

## m.1 (2-Fluoroetil)-benceno

40 6.8 g del compuesto del título fueron obtenidos a partir del 2-fenil-etanol disponible comercialmente siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis del (3-fluoropropil)-benceno.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] 7.1-7.3 (m, 5H), 4.6 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.9 (m, 1H).

## m.2 4-(2-Fluoroetil)-bencenosulfonilo cloruro

Se obtuvieron 3.55 g siguiendo el procedimiento usado para la síntesis de 4-((R)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo cloruro.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 4.7 (dt, 2H), 3.05-3.2 (dt, 2H).

n. 4-(1,1,1-Trifluoropropan-2-il)bencenosulfonilo cloruro y 2-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonilo cloruro

- 5 Preparado en una escala de 14 g siguiendo el procedimiento delineado en el Esquema 5. 2-(1,1,1-Trifluoropropan-2-il)bencenosulfonilo cloruro es un subproducto de la reacción.

4-(1,1,1-Trifluoropropan-2-il)bencenosulfonilo cloruro:

MS (ESI) m/z: 273.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] 7.62 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 3.81 (m, 1H), 1.42 (d, 3H).

- 10 2-(1,1,1-Trifluoropropan-2-il)bencenosulfonilo cloruro:

MS (ESI) m/z: 273.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

o. 4-Oxazol-4-il-bencenosulfonilo cloruro

- 15 Una solución de 2-bromo-1-fenil-etanona (40 g, 201 mmol) y formiato de amonio (44.35 g, 703 mmol) en ácido fórmico (75 ml) fueron calentados a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción fue evaporada bajo presión reducida, y el residuo fue añadido a agua, la cual fue extraída tres veces con diclorometano. El producto crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel utilizando acetato de etilo/heptano (0:10, 1:9) como eluyente. A  $0^\circ\text{C}$ , se añadió lentamente 4-pFeniloxazol (3 g, 20.67 mmol) a 24.08 g de ácido clorosulfónico (206.67 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 20 minutos a  $0-5^\circ\text{C}$  y luego se calentó a temperatura ambiente, y finalmente se agitó a  $45^\circ\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla de reacción fue añadida entonces cuidadosamente (!) a mezcla agua hielo. El precipitado fue filtrado, lavado con agua y secado en un horno al vacío a  $30^\circ\text{C}$  para dar el compuesto del título (4.3 g, 76.8%).
- 20

MS (ESI) m/z: 240.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ácido (4-Oxazol-4-il-bencenosulfónico metil éster)

p. 6-[2-(Bencil-propil-amino)-etoxi]-2-metoxi-piridin-3-ilamina

p.1 Bencil-[2-(6-metoxi-5-nitro-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-amina

- 25 A una mezcla de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (112 mg, 0.5 mmol) y  $[1,1']$ binaftalen-2-il-di-tert-butil-fosfano (30 mg, 0.75 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió 6-bromo-2-metoxi-3-piridina (2.92 g, 12.54 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (20.4 g, 62.68 mmol), y 2-(bencil-propil-amino)-etanol (3.63 g, 18.8 mmol). La mezcla fue agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida, el residuo fue disuelto en agua y extraído cinco veces con diclorometano. El residuo fue purificado por cromatografía en sílica gel con n-heptano/diclorometano (10:0, 7:3, 0:10) como eluyente para proveer 2.92 g (67.3%) del producto.
- 30

MS (ESI) m/z: 346.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$

p.2 6-[2-(Bencil-propil-amino)-etoxi]-2-metoxi-piridin-3-ilamina

- 35 A una solución de bencil-[2-(6-metoxi-5-nitro-piridin-2-iloxi)-etil]-propilamina (2.92 g, 8.45 mmol) en ácido acético (120 ml) a  $80^\circ\text{C}$  se añadió hierro (2.36 g, 42.27 mmol) lentamente en porciones. La reacción exotérmica fue agitada durante 2 horas a  $80^\circ\text{C}$ . Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida, el residuo sólido fue disuelto en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso. El cual fue extraído 6 veces con diclorometano. El residuo fue purificado por cromatografía en sílica gel con diclorometano/metanol (10:0; 8:2; 6.5:3.5; 0:10) como eluyente para proveer 1.4 g (52.5%) del producto.

MS (ESI) m/z: 316.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$

q. (S)-2-(5-Amino-6-metoxi-piridin-2-iloximetil)-pirrolidina-1- (ácido) carboxílico tert-butil éster

- 40 q.1 (S)-2-(6-Metoxi-5-nitro-piridin-2-iloximetil)-pirrolidina-1- (ácido) carboxílico tert-butil éster

A una mezcla de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.08 g, 0.34 mmol) y  $[1,1']$ binaftalen-2-il-di-tert-butil-fosfano (0.14 g, 0.34 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió 6-bromo-2-metoxi-3-nitropiridina (1.0 g, 4.29 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.5 g, 10.73 mmol), y (S)-2-hidroximetil-

pirrolidina-1- (ácido) carboxílico tert-butil éster (1.73 g, 8.58 mmol). La mezcla fue agitada bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida, el residuo fue purificado por cromatografía en sílica gel con diclorometano/acetato de etilo/metanol (10:0:0; 9:0.5:0.5; 7:1.5:1.5;0:5:5) como eluyente para proveer 0.11 g (7.5%) del producto.

5 MS (ESI) m/z: 354.15 [M+H]<sup>+</sup>

q.2 (S)-2-(5-Amino-6-metoxi-piridin-2-iloximetil)-pirrolidina-1- (ácido) carboxílico tert-butil éster

10 Una solución de (S)-2-(6-metoxi-5-nitro-piridin-2-iloximetil)-pirrolidina-1- (ácido) carboxílico tert-butil éster (0.11 g, 0.32 mmol) en metanol (11 ml) se hidrogenó utilizando el reactor de hidrogenación ThalesNano H-Cube® empleando un cartucho de catalizador de paladio al 10% sobre carbón. Después de concentración de la solución bajo presión reducida se obtuvieron 0.10 g (92.6%) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 324.15 [M+H]<sup>+</sup>

r. (R)-2-(5-Amino-6-metoxi-piridin-2-iloximetil)-pirrolidina-1- (ácido) carboxílico tert-butil éster

15 El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para la preparación del intermedio q partiendo de 6-bromo-2-metoxi-3-nitropiridina y (R)-2-hidroximetil-pirrolidina-1- (ácido) carboxílico tert-butil éster.

MS (ESI) m/z: 324.15 [M+H]<sup>+</sup>

s. (S)-2-(5-Amino-6-metil-piridin-2-iloximetil)-pirrolidina-1- (ácido) carboxílico tert-butil éster

20 El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para la preparación del intermedio q partiendo de 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina y (S)-2-hidroximetil-pirrolidina-1- (ácido) carboxílico tert-butil éster.

MS (ESI) m/z: 340.15 [M+H]<sup>+</sup>

t. (R)-2-(5-Amino-6-metil-piridin-2-iloximetil)-pirrolidina-1- (ácido) carboxílico tert-butil éster

25 El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para la preparación del intermedio q partiendo de 6-cloro-2-metil-3-nitro-piridina y (R)-2-hidroximetil-pirrolidina-1- (ácido) carboxílico tert-butil éster.

MS (ESI) m/z: 340.15 [M+H]<sup>+</sup>

u. [2-(5-Amino-6-metil-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico

u.1 [2-(6-Metil-5-nitro-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico

30 Una mezcla de 6-cloro-2-metil-3-nitro-piridina (1 g, 5.79 mmol), éster tert-butílico del ácido (2-hidroxietil)-propil-carbámico (1.18 g, 5.79 mmol) e hidruro de litio (0.05 g, 6.37 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a 90°C durante 4 horas. Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida el residuo fue purificado por cromatografía en sílica gel con heptano/acetato de etilo (10:00; 08:02; 0:10) como eluyente para proporcionar 1.38 g (70.2%) del producto.

MS (ESI) m/z: 284.15 [M+H(-[ tert-butil])] <sup>+</sup>

u.2 [2-(5-Amino-6-metil-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico

35 Una solución de [2-(6-metil-5-nitro-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico (300 mg, 0.88 mmol) en metanol (10 ml) fue hidrogenado utilizando el reactor de hidrogenación ThalesNano H-Cube® empleando un cartucho de catalizador de paladio al 10% en carbón. Después de concentración de la solución bajo presión reducida, se obtuvieron 230 mg/84.2% del compuesto del título.

v. 6-[2-(Bencil-propil-amino)-etoxi]-2-metil-piridin-3-ilamina

40 El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para la preparación del intermedio p partiendo de 6-cloro-2-metil-3-nitropiridina y 2-(bencil-propil-amino)-etanol.

MS (ESI) m/z: 300.15 [M+H]<sup>+</sup>



w. 6-[2-(Bencil-propil-amino)-etoxi]-4-metil-piridin-3-ilamina

El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para la preparación del intermedio p partiendo de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina y 2-(bencil-propil-amino)-etanol.

MS (ESI) m/z: 300.15 [M+H]<sup>+</sup>

5 x. 6-[2-(Bencil-propil-amino)-etoxi]-5-metil-piridin-3-ilamina

El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para la preparación del intermedio p partiendo de 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina y 2-(bencil-propil-amino)-etanol.

MS (ESI) m/z: 300.15 [M+H]<sup>+</sup>

y. 4-(2-Fluoro-etoxi)-bencenosulfonilcloruro

- 10 A 0°C, se añadió lentamente (2-fluoro-etoxi)-benceno (20 mmol) a ácido clorosulfónico (200 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0-5°C y luego se calentó hasta temperatura ambiente, y finalmente se agitó a 45°C durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción fue añadida cuidadosamente (!) a agua con hielo. El precipitado fue filtrado, lavado con agua y secado en un horno de vacío a 30°C para dar el compuesto del título.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 4.21-4.45 (m, 2H), 4.65-5.00 (m, 2H), 7.08 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).

15 z. 4-(2,2-Difluoro-etoxi)-bencenosulfonilcloruro

El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para la preparación del intermedio y.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 4.21-4.40 (m, 2H), 5.82-6.45 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 8.02 (d, 2H).

zz. 4-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-bencenosulfonilcloruro

- 20 El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para la preparación del intermedio y.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 4.40-4.55 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 8.02 (d, 2H).

## II. Preparación de compuestos I

**EJEMPLO 1**25 4-(3-Fluoro-propil)-N-[2-metoxi-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

- Después de que una solución de ácido [2-(5-amino-6-metoxi-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-carbámico tert-bitil éster (200 mg, 0.62 mmol) en piridina (3 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos se añadió cloruro de 4-(3-fluoro-propil)-bencenosulfonilo (160 mg, 0.68 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas después de la cual el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue tomado en tolueno y el solvente fue evaporado de nuevo. Este procedimiento fue repetido una vez. El residuo fue purificado por cromatografía en sílica gel con n-hexano/acetato de etilo (1:0; 1:1; 0:1)/0.2% de trietilamina como eluyente. El residuo fue disuelto en diclorometano (5 ml). A 0°C se añadió a esta solución HCl en dietil éter (1 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de concentración bajo presión reducida, el residuo fue purificado por cromatografía (Cromabond-C<sub>18</sub>) con H<sub>2</sub>O/acetronitrilo (95:5; 0:100; 95:5)/0.1% de ácido acético como eluyente. La solución del aceite así obtenido en NaOH 1N fue extraída 3 veces con diclorometano (45 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron concentradas a 30 ml y se añadió HCl en dietil éter (2 ml). El sólido formado fue filtrado secado en un horno al vacío para obtener 88.9 mg (35.6%) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 426.25 [M+H]<sup>+</sup>

- 40 <sup>1</sup>H-NMR (MeOD): δ [ppm] 7.70 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 6.45 (d, 1H), 4.50-4.60 (m, 2H), 4.35-4.50 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.75-2.80 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).

**EJEMPLO 2**N-(2-Metoxi-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il)-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida x HCl

El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 1 partiendo de [2-(5-Amino-6-metoxi-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico y 4-trifluorometoxi-bencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 449.25 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] 7.75 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.15-4.25 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.50-2.55 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 2H), 0.85 (t, 3H).

### EJEMPLO 3

N-[2-Metoxi-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-bencenosulfonamida x HCl

- 10 El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 1 partiendo de [2-(5-Amino-6-metoxi-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico y 4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 462.15 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 9.90 (s br., 2H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.45 (d, 1H), 4.60-4.70 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.35-3.50 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.50 (d, 3H), 0.95 (t, 3H).

- 15 **EJEMPLO 4**

4-Isopropil-N-[2-metoxi-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 1 partiendo de [2-(5-Amino-6-metoxi-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico y 4-Isopropil-bencenosulfonilo cloruro.

- 20 MS (ESI) m/z: 408.25 [M+H]<sup>+</sup>

### EJEMPLO 5

4-Difluorometoxi-N-[2-metoxi-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

- 25 El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 1 partiendo de [2-(5-Amino-6-metoxi-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico y 4-difluorometoxi-bencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 432.15 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (MeOD): δ [ppm] 7.70-7.80 (m, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.70 (t, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.50-4.55 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).

### EJEMPLO 6

- 30 4-(2-Fluoro-etil)-N-[2-metoxi-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 1 partiendo de [2-(5-Amino-6-metoxi-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico y 4-(2-fluoroetil)-bencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 412.25 [M+H]<sup>+</sup>

- 35 <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] 9.45 (s br., 3H), 7.55 (d, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 6.40 (d, 1H), 4.60-4.75 (m, 2H), 4.45-4.55 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

### EJEMPLO 7

N-[2-Metoxi-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-4-oxazol-5-il-bencenosulfonamida x HCl

El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 1 partiendo de [2-(5-Amino-6-metoxi-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico y 4-oxazol-5-ilbencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 433.25 [M+H]<sup>+</sup>

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (MeOD): δ [ppm] 8.35 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.70-7.75 (m, 3H), 6.45 (d, 1H), 4.50-4.55 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.00-3.05 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).

#### EJEMPLO 8

4-(2-Fluoro-etoxi)-N-[2-metoxi-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

- 10 El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 1 partiendo de [2-(5-Amino-6-metoxi-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico y 4-(2-Fluoroetoxi)-bencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 428.10 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] 9.40 (s, 1H), 9.25 (s br., 2H), 7.60 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.35 (d, 1H), 4.75 (d, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.30 (d, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.25 (s br., 2H), 2.85 (s br., 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

- 15 **EJEMPLO 9**

4-(2,2-Difluoro-etoxi)-N-[2-metoxi-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 1 partiendo de [2-(5-Amino-6-metoxi-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico y 4-(2,2-Difluoroetoxi)-bencenosulfonilo cloruro.

- 20 MS (ESI) m/z: 446.05 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] 9.40 (s, 1H), 9.15 (s br., 2H), 7.60 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.40 (t, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.40 (t, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.25 (s br., 2H), 2.88 (s br., 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

#### EJEMPLO 10

N-[2-Metoxi-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida x HCl

- 25 El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 1 partiendo de [2-(5-Amino-6-metoxi-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico y 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-bencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 464.05 [M+H]<sup>+</sup>

- 30 <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] 9.45 (s, 1H), 9.15 (s br., 2H), 7.60 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 4.85-4.90 (m, 2H), 4.45-4.50 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.25 (s br., 2H), 2.88 (s br., 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

#### EJEMPLO 11

4-(R-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metoxi-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]bencenosulfonamida x HCl

- 35 El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 1 partiendo de [2-(5-Amino-6-metoxi-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico y 4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 426.15 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ [ppm] 9.49 (s, 1H), 9.15 (s br., 2H), 7.60 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 6.40 (d, 1H), 4.45-4.60

(m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 3H), 2.90 (s br., 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.22 (d, 3H), 0.90 (t, 3H).

- 40 **EJEMPLO 12**

4((S)-2-Fluoro-1-metil-etil-N-[2-metoxi-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]bencenosulfonamina x HCl

A una solución de 6-[2-(bencil-propil-amino)-etoxi]-2-metoxi-piridin-3-ilamina (60 mg, 0.20 mmol) en piridina (0.8 ml) se añadió cloruro de 4-(SS)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo (50 mg/0.20 mmol) a 0°C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas después de las cuales el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en sílica gel con diclorometano/acetato de etilo (10:0; 9:1; 0:10)/0.2% de trietilamina como eluyente. Una mezcla del aceite así obtenido fue hidrogenada utilizando el reactor de hidrogenación ThalesNano N-Cube® empleando un cartucho de catalizador de paladio al 10% en carbón. Después de filtración y evaporación del solvente bajo presión reducida el residuo fue purificado por cromatografía (Cromabond-C<sub>18</sub>) con H<sub>2</sub>O/acetonitrilo (95:5; 0:100; 95:5)/0.1% de ácido acético como eluyente. A una solución del aceite así obtenido en 2-propanol, se añadió HCl en dietiléter. El sólido formado fue titulado y secado en un horno al vacío para dar 10 mg (20.3%) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 426.15 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ[ppm] 9.49 (s, 1H), 9.15 (s br., 2H), 7.60 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 6.40 (d, 1H), 4.45-4.60 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 3H), 2.90 (s br., 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.22 (d, 3H), 0.90 (t, 3H).

**EJEMPLO 13**4-Isipropil-N-[2-metoxi-6-(pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-Bencenosulfonamida x HCl

Después de que una solución de 6-(1-Bencil-pirrolidin-3-iloxi)-2-metoxi-piridin-3-ilamina (120 mg, 0.40 mmol) en piridina (2 ml) fuera agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 4-isopropil-bencenosulfonilo cloruro (100 mg, 0.44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de las cuales el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue tomado en tolueno y el solvente fue evaporado. Este procedimiento se repitió una vez. El residuo fue purificado por cromatografía en sílica gel con diclorometano/acetato de etilo (10:0; 9:1; 0:10)/0.2% de trietanolamina como eluyente. Una mezcla del aceite así obtenido y de paladio al 10% en carbón (20 mg, 0.02 mmol) en etanol (20 ml) fue hidrogenada a presión atmosférica hasta que se completó el consumo de hidrógeno. Después de filtración y evaporación del solvente bajo presión reducida el residuo fue purificado por cromatografía en sílica gel con diclorometano/metanol (10:0; 0:10; 10:0) como eluyente. A una solución del aceite así obtenido en metanol se añadió HCl en dietiléter, y la solución fue concentrada bajo presión reducida para obtener 31 mg (33.2%) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 392.35 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (MeOD): δ[ppm] 7.65 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 6.35 (d, 1H), 5.55 (s br., 1H), 3.45-3.60 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 2.90-3.05 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.25 (d, 3H).

**EJEMPLO 14**N-[2-metoxi-6-(pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida x HCl

El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 13 partiendo de 6-(1-Bencil-pirrolidin-3-iloxi)-2-metoxi-piridin-3-ilamina y 4-trifluorometoxi-bencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 434.35 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (MeOD): δ [ppm] 7.92 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.405 (d, 2H), 6.40 (d, 1H), 5.57 (s br., 1H), 3.45-3.60 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 2H).

**EJEMPLO 15**4-(3-Fluoro-propil)-N-[2-metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida

Después de que una solución de 2-metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-3-ilamina (200 mg, 0.84 mmol) en piridina (3 ml) fuera agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos se agregó 4-(3-fluoro-propil)bencenosulfonilo cloruro (200 mg, 0.84 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas, después de las cuales el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue tomado en tolueno y se evaporó el solvente. Este procedimiento fue repetido una vez. El residuo fue purificado por cromatografía en sílica gel con diclorometano/metanol (100:0; 95:5; 0:100) como eluyente para dar 20 mg (5.4%) del compuesto del título

MS (ESI) m/z: 438.15 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.60-4.65 (m, 2H), 4.35-4.50 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 4H), 1.95-2.05 (m, 2H).

**EJEMPLO 16**

4-Isopropil-N-[2-metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

- 5 El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 15 partiendo de 2-Metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-3-ilamina y 4-isopropil-bencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 420.15 [M+H]<sup>+</sup>

**EJEMPLO 17**

4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida

- 10 El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 15 partiendo de 2-Metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-3-ilamina y 4-((R)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 438.15 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 7.65 (d, 2H), 7.15-7.30 (m, 3H), 6.20-6.35 (d, 1H), 4.35-4.50 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 4H), 1.75-1.80 (m, 4H), 1.30 (d, 3H).

- 15 **EJEMPLO 18**

N-[2-Metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-3-il]-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-bencenosulfonamida

El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 15 partiendo de 2-Metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-3-ilamina y 4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 474.25 [M+H]<sup>+</sup>

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 7.70 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 6.35 (d, 1H), 4.35-4.40 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.85-2.92 (m, 2H), 2.60-2.73 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 4H), 1.50 (d, 3H).

**EJEMPLO 19**

N-[2-Metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-3-il]-4-oxazol-5-ilbencenosulfonamida

- 25 El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 15 partiendo de 2-Metoxi-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridin-3-ilamina y 4-oxazol-5-il-bencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 445.15 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (MeOD): δ [ppm] 8.35 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.55-4.60 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.60-3.65 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 2.00-2.25 (m, 4H).

**EJEMPLO 20**

- 30 4-isopropil-N-[4-metoxi-2-(2-propilamino-etoxi)-pirimidin-5-il]-bencenosulfonamida

El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 1 partiendo de [2-(5-Amino-4-metoxi-pirimidin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico y 4-isopropilbencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 409.15 [M+H]<sup>+</sup>

- 35 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 8.00 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 4.25-4.30 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 2H), 1.37-1.50 (m, 2H), 1.20 (d, 6H), 0.85 (t, 3H).

**EJEMPLO 21**

N-[4-Metoxi-2-(2-propilamino-etoxi)-pirimidin-5-il]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida

El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 1 partiendo de [2-(5-Amino-4-metoxi-pirimidin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico y 4-trifluorometoxi-bencenosulfonilo cloruro. -

5 MS (ESI) m/z: 451.15 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (MeOD): δ [ppm] 8.02 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 4.30-4.35 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.95-3.00 (m, 2H), 2.60-2.67 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 0.87 (t, 3H).

**EJEMPLO 22**N-[6-(2-Dimetilamino-etoxi)-piridin-3-il]-4-isopropil-bencenosulfonamida x HCl

10 El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 15 partiendo de 6-(2-Dimetilamino-etoxi)-piridin-3-ilamina y 4-isopropil-bencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 364.15 [M+H]<sup>+</sup>

**EJEMPLO 23**4-Isopropil-N-[6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

15 El producto deseado fue obtenido siguiendo el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 1 partiendo de [2-(5-Amino-piridin-2-iloxi)-etil]-propil-(ácido) carbámico, éster tert-butílico y 4-isopropil-bencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 378.15 [M+H]<sup>+</sup>

**EJEMPLO 24**N-[6-(2-Dipropilamino-etoxi)-piridin-3-il]-4-isopropil-bencenosulfonamida x HCl

20 A una solución de 4-Isopropil-N-[6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida (81 mg, 0.21 mmol), propionaldehído (13.71 mg, 0.24 mmol) y ácido acético (0.02 ml) en diclorometano (5 ml), se añadió trisacetoxi borohidruro de sodio (68.22 mg, 0.32 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida, el residuo fue disuelto en NaOH 1N, el cual fue extraído 3 veces con dietiléter. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. A una solución del residuo en dietiléter a 0°C se añadió HCl en dietiléter. El sólido formado fue filtrado y secado en horno al vacío para dar 66 mg (67.4% del compuesto del título).

25

MS (ESI) m/z: 420.25 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 10.20 (s br., 2H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 4.50-4.57 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 4H), 2.90-3.00 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 4H), 1.20 (d, 6H), 0.90 (t, 6H).

30 Los ejemplos siguientes fueron obtenidos de acuerdo con el procedimiento sintético análogo al descrito para el ejemplo 1.

**EJEMPLO 25**4-Isopropil-N-[2-metoxi-6-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 392.1 [M+H]<sup>+</sup>

35 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.20-9.70 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 6.40 (d, 1H), 4.38-4.48 (m, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.12-3.22 (m, 2H), 2.97-2.99 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.85-2.05 (m, 2H), 1.68-1.70 (m, 1H), 1.23 (d, 6H).

**EJEMPLO 26**4-(2-Fluoro-etoxi)-N-[2-metoxi-6-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

40 MS (ESI) m/z: 426.1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.98 (bs, 1H), 9.32-9.38 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.36 (d, 1H), 4.68-4.80 (m, 2H), 4.36-4.45 (m, 2H), 4.27-4.35 (m, 2H), 3.80-3.86 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.12-3.20 (m, 2H), 2.03-2.10 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 1H).

**EJEMPLO 27**

5 N-[2-Metoxi-6-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-4-oxazol-5-ilbencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 431.1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.82-9.92 (m, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.22-9.28 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.32-4.46 (m, 2H), 3.80-88 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.12-3.22 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 1H), 1.82-1.98 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 1H).

**10 EJEMPLO 28**

4-Isopropil-N-[2-metoxi-6-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 392.1 [M+H]<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.20-9.70 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 6.40 (d, 1H), 4.38-4.48 (m, 2H), 3.85-88 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.12-3.22 (m, 2H), 2.97-2.99 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.85-2.05 (m, 2H), 1.68-1.70 (m, 1H), 1.23 (d, 6H).

**EJEMPLO 29**

4-Isopropil-N-[2-metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 392.1 [M+H]<sup>+</sup>

20 <sup>1</sup>H-NMR (MeOD): δ [ppm] 7.63 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 4.58-4.62 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.30 (d, 6H), 1.07 (t, 3H).

**EJEMPLO 30**

N-[2-Metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 434.1 [M+H]<sup>+</sup>

25 <sup>1</sup>H-NMR (MeOD): δ [ppm] 7.81 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.57-4.59 (m, 2H), 3.44-3.46 (m, 2H), 3.05-3.08 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.72-1.81 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).

**EJEMPLO 31**

4-Difluorometoxi-N-[2-metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 416.1 [M+H]<sup>+</sup>

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.85 (s, 1H), 9.33 (bs, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.47-4.49 (m, 2H), 3.24-3.27 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.63-1.72 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

**EJEMPLO 32**

4-(2,2-Difluoro-etoxi)-N-[2-metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 430.1 [M+H]<sup>+</sup>

35 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.66 (s, 1H), 9.34 (bs, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.31-6.55 (m, 1H), 4.40-4.50 (m, 4H), 3.24-3.30 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.65-1.75 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

**EJEMPLO 33**

4-(2-Fluoro-etoxi)-N-[2-metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 412.1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.62 (s, 1H), 9.32 (bs, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 4.70-4.85 (m, 2H), 4.48-4.50 (m, 2H), 4.30-4.39 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.65-1.75 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

**5 EJEMPLO 34**

4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 410.1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.74 (s, 1H), 9.35 (bs, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.40-4.62 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.05-3.08 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.24 (d, 3H), 0.91 (t, 3H).

**10 EJEMPLO 35**

4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 410.1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.77 (s, 1H), 9.38 (bs, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.40-4.62 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.24 (d, 3H), 0.89 (t, 3H)

**15 EJEMPLO 36**

N-[2-Metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-4-oxazol-5-ilbencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 417.1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.92 (s, 1H), 9.35 (bs, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.47-4.50 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 2H), 2.85-2.92 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.64-1.73 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

**20 EJEMPLO 37**

N-[2-Metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-4-oxazol-4-ilbencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 417.1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.86 (s, 1H), 9.31 (bs, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.47-4.50 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.85-2.92 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.64-1.72 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

**25 EJEMPLO 38**

N-[2-Metil-6-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-4-oxazol-5-ilbencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 379.1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.60-9.80 (m, 2H), 9.00-9.10 (m, 1H), 8.52 (bs, 1H), 7.85-7.90 (m, 3H), 7.69 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.28-4.41 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 2H), 2.05-2.10 (m, 4H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 1H).

30

**EJEMPLO 39**

4-(2,2-Difluoro-etoxi)-N-[2-metil-6-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 428.1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.50-9.60 (m, 2H), 8.90-9.00 (m, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.28-6.57 (m, 1H), 4.28-4.48 (m, 4H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 4H), 1.85-2.00 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H).

35

**EJEMPLO 40**



4-(2-Fluoro-etoxi)-N-[2-metil-6-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HClMS (ESI) m/z: 410.1 [M+H]<sup>+</sup>

5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.60-9.70 (m, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.95-9.05 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 4.71-4.85 (m, 2H), 4.30-4.50 (m, 4H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 4H), 1.85-2.00 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H).

**EJEMPLO 41**N-[2-Metil-6-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida x HClMS (ESI) m/z: 432.1 [M+H]<sup>+</sup>

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.90 (s, 1H), 9.60-9.70 (m, 1H), 8.95-9.05 (m, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.31-4.47 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 4H), 1.85-2.00 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H).

**EJEMPLO 42**4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HClMS (ESI) m/z: 408.1 [M+H]<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.65 (s, 1H), 9.45-9.55 (m, 1H), 8.85-8.95 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.48-4.62 (m, 2H), 4.30-4.47 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.85-2.00 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.27 (d, 3H).

**EJEMPLO 43**4-Isopropil-N-[2-metil-6-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

20 MS (ESI) m/z: 390.1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.55-9.65 (m, 2H), 8.93-9.02 (m, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.30-4.45 (m, 4H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.85-2.00 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.24 (d, 3H).

**EJEMPLO 44**

25 N-[2-Metil-6-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-4-oxazol-5-ilbencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 379.1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.75 (s, 1H), 9.14-9.24 (m, 1H), 8.64-8.74 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.90-7.95 (m, 3H), 7.73 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.26-4.47 (m, 2H), 3.85-3.94 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 2H), 2.07-2.15 (m, 4H), 1.90-2.10 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H).

30 **EJEMPLO 45**

4-Isopropil-N-[2-metil-6-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HClMS (ESI) m/z: 354.1 [M+H]<sup>+</sup>

35 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.59 (s, 1H), 9.36-9.44 (m, 1H), 8.78-8.86 (m, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.28-4.47 (m, 4H), 3.85-3.94 (m, 1H), 3.18-3.25 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.88-2.00 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.24 (d, 3H).

Los siguientes ejemplos fueron obtenidos de acuerdo con el procedimiento sistético análogo al descrito para el ejemplo 12.

**EJEMPLO 46**4-((R)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-[2-metoxi-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 444.1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.54 (s, 1H), 9.44 (bs, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 3H), 6.40 (d, 1H), 6.10-6.34 (m, 1H), 4.50-4.52 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 2H), 2.85-2.90 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.31 (d, 3H), 0.89 (t, 3H).

#### 5 EJEMPLO 47

4-((S)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-[2-metoxi-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 444.1 [M+H]<sup>+</sup>

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.54 (s, 1H), 9.44 (bs, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 3H), 6.40 (d, 1H), 6.10-6.34 (m, 1H), 4.50-4.52 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 2H), 2.85-2.90 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.31 (d, 3H), 0.89 (t, 3H).

#### EJEMPLO 48

N-[2-Metoxi-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-4-oxazol-4-ilbencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 433.1 [M+H]<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.58 (s, 1H), 9.25 (bs, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.10-6.34 (m, 1H), 4.48-4.51 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.25-3.28 (m, 2H), 2.85-2.90 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

#### EJEMPLO 49

N-[2-Metoxi-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-4-pirazol-1-ilbencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 432.1 [M+H]<sup>+</sup>

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.59 (s, 1H), 8.94 (bs, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 6.61 (bs, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.42-4.47 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.25-3.30 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 1.56-1.68 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

#### EJEMPLO 50

4-(3-Fluoro-propil)-N-[2-metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

25 MS (ESI) m/z: 410.1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.72 (s, 1H), 9.36 (bs, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.35-4.48 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.85-2.00 (m, 2H), 1.62-1.71 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

#### EJEMPLO 51

30 N-[2-Metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-bencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 446.1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.86 (s, 1H), 9.36 (bs, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.45-4.48 (m, 2H), 3.90-4.02 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.44 (d, 3H), 0.89 (t, 3H).

#### EJEMPLO 52

35 4-((R)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-[2-metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 428.1 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.81 (s, 1H), 9.36 (bs, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.09-6.32 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 1H), 3.22-3.27 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.30 (d, 3H), 0.89 (t, 3H).

**EJEMPLO 53**N-[2-Metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida x HClMS (ESI) m/z: 412.1 [M+H]<sup>+</sup>

5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.68 (s, 1H), 9.31 (bs, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.22-7.24 (m, 3H), 6.63 (d, 1H), 4.87-4.92 (m, 2H), 4.46-4.51 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.65-1.74 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

**EJEMPLO 54**4-((R)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-[4-metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HClMS (ESI) m/z: 428.1 [M+H]<sup>+</sup>

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.70 (s, 1H), 8.60-8.66 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.09-6.39 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.35 (d, 3H), 0.94 (t, 3H).

**EJEMPLO 55**N-[4-Metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-4-oxazol-4-ilbencenosulfonamida x HClMS (ESI) m/z: 381.1 [M+H]<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.73 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.56-8.65 (m, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.44-4.47 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.60-1.68 (m, 2H), 0.93 (t, 3H).

**EJEMPLO 56**4-(2,2-Difluoro-etoxi)-N-[4-metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HClMS (ESI) m/z: 394.1 [M+H]<sup>+</sup>

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.70 (s, 1H), 9.35 (bs, 2H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.29-6.55 (m, 1H), 4.38-4.50 (m, 4H), 3.21-3.28 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.62-1.71 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

**EJEMPLO 57**4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-[4-metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HClMS (ESI) m/z: 410.1 [M+H]<sup>+</sup>

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.76 (s, 1H), 9.32 (bs, 2H), 7.60-7.62 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.45-4.59 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 3H), 2.84-2.91 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.63-1.71 (m, 2H), 1.23 (d, 3H), 0.89 (t, 3H).

**EJEMPLO 58**N-[4-Metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida x HClMS (ESI) m/z: 434.1 [M+H]<sup>+</sup>

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 9.88 (s, 1H), 8.80-8.90 (m, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.58-7.63 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.43-4.46 (m, 2H), 3.44-3.46 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.58-1.68 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

**EJEMPLO 59**4-Isopropil-N-[4-metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HClMS (ESI) m/z: 392.1 [M+H]<sup>+</sup>

35 <sup>1</sup>H-NMR (MeOD): δ [ppm] 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.55-4.58 (m, 2H), 3.44-3.46 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.29 (d, 6H), 1.05 (t, 3H).

**EJEMPLO 60**

4-(2-Fluoro-etoxi)-N-[5-metil-6-(2-propilamino-etoxi)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida x HCl

MS (ESI) m/z: 376.1 [M+H]<sup>+</sup>

5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): δ [ppm] 10.10 (s, 1H), 9.30 (bs, 2H), 7.62-7.66 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 4.70-4.80 (m, 2H), 4.48-4.50 (m, 2H), 4.30-4.39 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 2H), 2.85-2.90 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.62-1.72 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

**EJEMPLO 61**

4-Isopropil- N-{2-metil-6-[(1-propilpirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-il}bencenosulfonamida (2 E)-but-2-enedioato

61.1 2-Metil-3-nitro-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridina

10 Se disolvió 6-metil-5-nitropiridin-2-ol (5 g) en tetrahidrofurano y DL-3-pirrolidinol (2.83 g) y se añadió trifenilfosfina (12.76 g). Se añadió di-tert-butil(C)-diazeno-1,2-dicarboxilato (11.21 g) disuelto en tetrahidrofurano (15 ml) durante 15 minutos gota a gota. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 50 horas. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo. El residuo restante fue suspendido en diclorometano y se añadió ácido trifluoroacético (7.55 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo, se redisolvió en diclorometano y se extrajo varias veces con ácido clorhídrico 1N. Los extractos acuosos combinados fueron tratados con NaOH 1N a pH 10 y se extrajeron con acetato de etilo (3x). Los extractos de acetato de etilo combinados fueron lavados sucesivamente con agua y salmuera y secados (sulfato de sodio). Después de la concentración in vacuo, el producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano, gradiente de metanol 1-10%). Rendimiento : 1.5 g (18.6%, aceite amarillo pálido).

61.2 2-Metil-3-nitro-6-[(1-propionilpirrolidin-3-il)oxi]piridina

20 2-Metil-3-nitro-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridina (1.3g) se disolvió en diclorometano (20 ml) y se agregó trietilamina (1.57 ml). La solución fue enfriada a 0°C y se agregó una solución de cloruro de propionilo (574 mg) en diclorometano (5 ml) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y fue agitada durante otros 5 minutos. Se añadió agua (10 ml). Después de agitar durante 3 minutos, se separaron las fases y la capa acuosa fue extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (sulfato de sodio) y concentradas in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano/metanol = 98/2). Rendimiento 950 mg (64.9%, aceite amarillo pálido).

61.3 2-Metil-6-[(1-propionilpirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-amina

30 2-Metil-3-nitro-6-[(1-propionilpirrolidin-3-il)oxi]piridina (940 mg) se disolvió en metanol (50 mL), y se hidrogenó (H-cube de ThalesNano, 10% de Pd/C, 60°C, 50 bar, 1 mL/minuto) . El metanol fue eliminado in vacuo. Rendimiento: 800 mg (95%, aceite en incoloro).

61.44-Isopropil-N-{2-metil-6-[(1-propionilpirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-il}-bencenosulfonamida

35 2-Metil-6-[(1-propionil-pirrolidin-3-il)-oxi]piridina-3-amina (340 mg) se disolvió en piridina (3.3 mL) y se añadió cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo (358 mg) lentamente bajo agitación. Después de 19 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se añadió solución acuosa de NaOH 2M. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente se separaron las fases. La fase orgánica fue secada (sulfato de sodio), concentrada y el producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano, 0.5 a 5% de gradiente de metanol). Rendimiento: 460 mg (78%, aceite amarillo pálido).

61.5 4-Isopropil-N-{2-metil-6-[(1-propilpirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-il}-bencenosulfonamida (2E)-but-2-enedioato

40 Se suspendió hidruro de aluminio y litio (88 mg) en tetrahidrofurano (1 mL) y 4-isopropil-N-{2-metil-6-[(1-propionil-pirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-il}bencenosulfonamida (250 mg) disuelto en tetrahidrofurano (1 mL) fue adicionado gota a gota a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de agitar durante otros 30 minutos, la reacción fue detenida con una solución de agua al 1% en tetrahidrofurano y luego concentrada. El residuo fue tomado en diclorometano, lavado con agua y la fase orgánica fue secada (sulfato de sodio) y concentrada in vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano/metanol =97/3). El producto (70 mg) fue disuelto en metanol y se añadió ácido (2E)-but-2-enodioico (19 mg). Después de agitar durante 1 hora a 40°C se eliminó el metanol in vacuo. Rendimiento: 89 mg (26%, sólido incoloro).

MS (ESI) m/z: 418.1 [M+H]<sup>+</sup>

**EJEMPLO 62**

4-(2-Fluoroetoxi)-N-{2-metil-6-[(1-propilpirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-il}-bencenosulfonamida (2 E)-but-2-enedioato

4-(2-Fluoroetoxi)-N-{2-metil-6-[(1-propilpirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-il}-bencenosulfonamida (2E)-but-2-enedioato se preparó de forma análoga al ejemplo 61 a partir de 2-metil-6-[(1-propionilpirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-amina y 4-(2-fluoroetoxi)bencenosulfonilo cloruro.

5 MS (ESI) m/z: 438.1 [M+H]<sup>+</sup>

**EJEMPLO 63**4-(2,2-Difluoroetoxi)-N-{2-metil-6-[(1-propilpirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-il}-bencenosulfonamida (2 E)-but-2-enedioato

10 4-(2,2-Difluoroetoxi)-N-{2-metil-6-[(1-propilpirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-il}-bencenosulfonamida (2E)-but-2-enedioato se preparó de forma análoga al ejemplo 61 a partir de 2-metil-6-[(1-propionilpirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-amina y 4-(2,2-difluoroetoxi)bencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 456.1 [M+H]<sup>+</sup>

**EJEMPLO 64**4-[(1 S)-2,2-Difluoro-1-metiletil]-N-{2-metil-6-[(1-propilpirrolidin-3-il)-oxi]piridin-3-il}bencenosulfonamida (2 E)-but-2-enedioato

15 4-[(1S)-2,2-Difluoro-1-metiletil]-N-{2-metil-6-[(1-propilpirrolidin-3-il)-oxi]piridin-3-il}bencenosulfonamida

(2E)-but-2-enedioato se preparó de forma análoga al ejemplo 61 a partir de 2-metil-6-[(1-propionilpirrolidin-3-il)oxi]piridin-3-amina y 4-[(1S)-2,2-difluoro-1-metiletil]bencenosulfonilo cloruro.

MS (ESI) m/z: 454.1 [M+H]<sup>+</sup>

**III. Ejemplos de formas galénicas de administración**

20 A) Tabletas

Las tabletas de la siguiente composición se presionan sobre una prensa de tabletas de la forma habitual:

40 mg de sustancia del Ejemplo 8

120 mg de almidón de maíz

13.5 mg de gelatina

45 mg de lactosa

2.25 mg de Aerosil® (ácido silíceo químicamente puro en dispersión fina submicroscópica)

6.75 mg de almidón de patata (como una pasta al 6%)

B) Tabletas recubiertas de azúcar

20 mg de sustancia del ejemplo 8

60 mg de composición nuclear

25 70 mg de composición de sacarificación

La composición nuclear consiste de 9 partes de almidón de maíz, 3 partes de lactosa y una parte de copolímero 60:40 de vinilpirrolidona/acetato de vinilo. La composición de sacarificación consiste de 5 partes de azúcar de caña, 2 partes de almidón de maíz, 2 partes de carbonato de calcio y 1 parte de talco. Las tabletas recubiertas de azúcar que han sido preparadas de esta forma son provistas subsecuentemente con un recubrimiento resistente a los jugos gástricos.

30 IV. Investigaciones Biológicas

Estudios de enlazamiento de receptor:

La sustancia fue probada bien disuelta en metanol/Cremofor® (BASF-AG) o en dimetil sulfóxido y luego se diluyo con agua hasta la concentración deseada.

Receptor de dopamina D<sub>3</sub>

5 La mezcla de ensayo (0.250 ml) fue compuesta de manera no derivadas a partir de aproximadamente 10<sup>6</sup> células HEK-293 que poseían receptores de dopamina D<sub>3</sub> humana expresada de forma estable, [<sup>125</sup>I]-yodo sulpride 0.1 nM y regulador de incubación (enlazamiento total) o, además, la sustancia de prueba (curva de inhibición) o espiperona 1µM (enlazamiento no específico). Cada mezcla de ensayo fue ejecutada en triplicado.

10 El regulador de incubación contenía tris 50 mM, NaCl de 120 mM, KCl 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 2mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM y 0.1% de albúmina de suero bovino, quinolona 10 µM y ácido ascórbico al 0.1% (preparado fresco cada día). El regulador ajustado a pH 7.4 con HCl.

Receptor de dopamina D<sub>2L</sub>:

15 La mezcla de ensayo (1 ml) estaba compuesta de membranas de aproximadamente 10<sup>6</sup> células de HEK-293 que poseían receptores de dopamina D<sub>2L</sub> humana expresada de forma estable (isoforma larga) y [<sup>125</sup>I] yodoespiperona 0.01 nM y regulador de incubación (enlazamiento total) o, además, sustancia de prueba (curva de inhibición) o aloperidol 1µM (enlazamiento no específico). Cada mezcla de ensayo se ejecutó en triplicado.

El regulador de incubación contenía tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 2mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, y albúmina de suero bovino al 0.1%. El regulador fue ajustado a pH 7.4 con HCl.

Medición y Análisis:

20 Después de haber incubado a 25°C durante 60 minutos, las muestras de ensayo fueron filtradas a través de un filtro de fibra de vidrio Whatman GF/B bajo vacío utilizando un dispositivo de recolección de células. Los filtros fueron transferidos a viales de centelleo utilizando un sistema de transferencia de filtros. Después de haber añadido 4 ml de Ultima Gold® (Packard), las muestras fueron agitadas durante 1 hora y la radioactividad fue contada en un Beta-Counter (Packard, Tricarb 2000 o 2200 CA). Los valores cpm fueron convertidos en dpm utilizando una serie de detención estándar y el programa perteneciente al instrumento.

25 Las curvas de inhibición fueron analizadas por medio de un análisis en regresión no lineal iterativo utilizando el Statistical Analysis System (SAS) que es similar al programa "LIGAND" descrito por Munson y Rodbard.

Resultados de los estudios de enlazamiento del receptor se expresan como constantes de enlazamiento del receptor K<sub>i</sub> (D<sub>2</sub>) y (D<sub>3</sub>), respectivamente, como ha sido descrito aquí anteriormente, y se dan en la tabla 3.

30 En estas pruebas, los compuestos de acuerdo con la invención exhiben muy buenas afinidades para el receptor D<sub>3</sub> (< 10 nM, frecuentemente < 5 nM) y se enlazan selectivamente al receptor D<sub>3</sub>.

Los resultados de las pruebas de enlazamiento se dan en la tabla 1.

Tabla 1:

Ejemplo	Ki(D3)	Ki(D2)/Ki(D3)*
1	++++	++
2	+++	+
3	+++	++
4	++++	++
5	+++	++
6	+++	++
7	++++	++++
8	+++	++++

ES 2 360 254 T3

Ejemplo	Ki(D3)	Ki(D2)/Ki(D3)*
9	+++	++++
10	+++	++++
11	++++	++++
13	+	+
15	++	+
16	+++	+
17	+++	++
18	+++	+
19	++	+
20	+++	+
21	+	++
22	+	n.d.
23	++	+
24	++	++
27	+++	+++
29	++++	++++
34	+++	++++
36	++	++++
43	+++	+++
57	++	++
61	+++	+
*Constantes de enlazamiento del receptor obtenidas de acuerdo con los ensayos descritos aquí anteriormente.		

Clave:

	Ki(D3)
+	entre 50 y 150 nM
++	entre 10 y 50 nM
+++	Entre 1 y 10 nM

# ES 2 360 254 T3

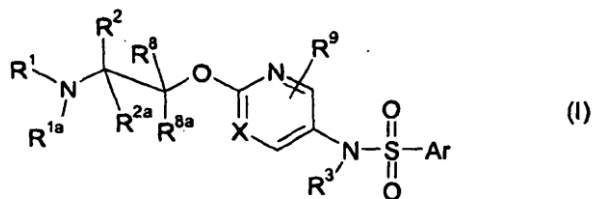
	Ki(D3)
++++	< 1 nM

	Ki(D2)* / Ki(D3)*
+	entre 10 y 50
++	entre 50 y 100
+++	entre 100 y 150
++++	> 150



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto ariloxietilamina de la fórmula 1



5 donde

Ar es fenilo o un radical aromático de 5 o 6 miembros heteroaromático unido por C, donde Ar puede portar un radical R<sup>a</sup> y donde Ar puede portar también 1 o 2 radicales R<sup>b</sup>;

10 R<sup>a</sup> se selecciona del grupo consistente de Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo fluorado C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Hidroxialcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, COOH, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, ONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NHC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, Alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Alquil carbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>carbonilamino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo amino fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carboniloxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carboniloxi fluorado, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, fluorinated C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxicarbonilo, Alqiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, fenilo, fenoxi, benciloxi, piridin-2- iloxi y un radical heterocíclico de 3 a 7 miembros, donde los grupos fenilo, el grupo piridilo y el grupo heterociclilo en los últimos seis radicales mencionados pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno, ciano, OH, oxo, CN, y un radical R<sup>aa</sup>, donde

20 R<sup>aa</sup> se selecciona de Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo fluorado C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, Hidroxialcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, COOH, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, ONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NHC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>carbonilamino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo amino fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carboniloxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carboniloxi fluorado, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi carbonilo fluorado, Alqiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo fluorado,

25 cada R<sup>b</sup> se selecciona de halógeno, ciano, nitro, OH, metilo, metoxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi, o

30 el radical R<sup>a</sup> y un radical R<sup>b</sup>, si está presente, los cuales están enlazados a dos átomos de carbono adyacentes de fenilo, pueden formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros el cual está fusionado al anillo fenilo y el cual es no sustituido o puede portar 1, 2 o 3 radicales seleccionados de halógeno, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, CN, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, Hidroxialcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>amino, di-Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>amino, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>aminocarbonilo, di-Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>aminocarbonilo, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>carbonilamino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo amino fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carboniloxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carboniloxi fluorado, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilo, Alqiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo fluorado, Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sulfonilo fluorado, X es N o CH;

R<sup>1</sup> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquilmetilo, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-alquenilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, cicloalquilmetilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, formilo o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilcarbonilo;

R<sup>1a</sup> es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquilmetilo, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-alquenilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, cicloalquilmetilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, o alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> fluorado; o

40 R<sup>1</sup> y R<sup>1a</sup> juntos son (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>r</sub> siendo r 3, 4 o 5;

R<sup>2</sup> y R<sup>2a</sup> son independientemente uno de otro H, flúor, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado o R<sup>2a</sup> y R<sup>2</sup> juntos pueden formar un miembro de anillo (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub> siendo m 2, 3, 4 o 5; o

R<sup>1a</sup> y R<sup>2a</sup> juntos son (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> siendo n 2, 3 o 4,

$R^3$  es H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil;

$R^4$ ,  $R^5$  independientemente unos de otros e independientemente de su frecuencia individual son seleccionados de H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alcoxi y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> fluorado;

5  $R^6$ ,  $R^7$  independientemente unos de otros e independientemente de su frecuencia individual son seleccionados de H, flúor, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado;

$R^8$ ,  $R^{8a}$  independientemente uno de otro son H, flúor, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado o  $R^{8a}$  y  $R^8$  juntos pueden formar un miembro de anillo  $(CR^6R^7)_q$  siendo q 2, 3, 4 o 5; o

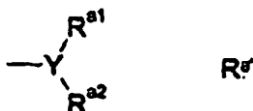
$R^{1a}$  y  $R^{8a}$  juntos son  $(CR^6R^7)_s$  siendo s 2 o 3;

$R^9$  es H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado;

10 y las sales de adición ácidas fisiológicamente toleradas de estos compuestos.

2. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 donde Ar es fenilo o un radical aromático de 5 o 6 miembros heteroaromático unido por C, que comprende un átomo de nitrógeno como miembro de anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N como miembros de anillo, donde Ar porta un radical Ra el cual se selecciona del grupo consistente de Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado,  $NR^4R^5$ , 1-aziridinilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, donde los cuatro últimos radicales pueden estar fluorados, un grupo fenilo y un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros enlazado vía C que comprende un átomo de nitrógeno como miembro de anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y N como miembros de anillo, donde los últimos dos radicales mencionados pueden portar 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre halógeno y un radical Raa, donde Raa se selecciona de Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> fluorado, Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> fluorado y  $NR^4R^5$ ; y donde Ar puede portar 1 o 2 radicales adicionales Rb, los cuales son independientemente uno de otro seleccionados de halógeno, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi; y donde  $R^4$ ,  $R^5$ , independientemente unos de otros e independientemente de cada frecuencia individual, son seleccionados de H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alquilo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> fluorado.

3. El compuesto como se reivindica en la reivindicaciones 1 o 2, donde Ar porta un radical  $R^a$  de la fórmula  $R^a$



25

donde

Y es N, CH o CF,

$R^{a1}$  y  $R^{a2}$  son independientemente uno de otro seleccionados de C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> fluorado, asumiendo que cuando Y es CH o CF uno de los radicales  $R^{a1}$  o  $R^{a2}$  puede ser también hidrógeno o flúor, o

30  $R^{a1}$  y  $R^{a2}$  juntos forman un miembro de anillo  $(CH_2)_k$  donde 1 o 2 de los átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por flúor, hidroxilo, oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alcoxi, y donde una unidad estructural CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazadas por O, S, S=O, SO<sub>2</sub> o  $NR^c$ , con  $R^c$ , cuando son hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo, y donde k es 2, 3, 4, 5 o 6.

4. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 3, donde el radical  $R^a$  se selecciona de isopropilo, (R)-1-fluoroetilo, (S)-1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, (R)-1-fluoropropilo, (S)-1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1,1-difluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, (R)-2-fluoro-1-metiletilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 1-fluorociclopropilo, y 2-fluorociclopropilo.

40 5. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 donde Ar es no sustituido o porta un radical  $R^a$ , el cual se selecciona del grupo consistente de  $(CH_2)_vCF_3$ ,  $(CH_2)_vCHF_2$ ,  $(CH_2)_vCH_2F$ ,  $O(CH_2)_vCF_3$ ,  $O(CH_2)_vCHF_2$  y  $O(CH_2)_vCH_2F$ , siendo v 0, 1, 2 o 3.

6. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, donde Ar porta un radical heteroaromático  $R^a$ , el cual se selecciona de furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, Isoxazolilo, [1,3,4]-tiadiazolilo, [1,2,4]-triazolilo,

[1,2,3]-triazolilo y tetrazolilo, donde el radical heteroaromático puede ser no sustituido o puede portar 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> fluorado.

7. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde Ar es fenilo.
- 5 8. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 7, donde Ar porta un radical R<sup>a</sup> en la posición 4 del anillo fenilo.
9. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>9</sup> es Hidrógeno, metoxi o metilo.
10. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>1</sup> es H, metilo, n-propilo, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> fluorado o 1-propen-3-il.
- 10 11. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>1a</sup> es Hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil.
12. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>2a</sup> es Hidrógeno.
13. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>2</sup> es Hidrógeno.
14. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>8a</sup> es Hidrógeno.
- 15 15. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>8</sup> es Hidrógeno.
16. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y 13-15, donde R<sup>2a</sup> y R<sup>1a</sup> forman juntos un grupo alquileo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> siendo n 2, 3 o 4.
17. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, 12, 13 o 15, donde R<sup>8a</sup> y R<sup>1a</sup> forman juntos un grupo alquileo (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> siendo s 2 o 3.
- 20 18. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>8a</sup> son cada uno H, R<sup>1</sup> es propilo, R<sup>9</sup> es metoxi o metilo y Ar es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
19. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptada como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, opcionalmente junto con al menos un vehículo o una sustancia auxiliar fisiológicamente aceptable.
- 25 20. El uso de un compuesto de la fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 18 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno médico susceptible de tratamiento con un ligando del receptor de dopamina D<sub>3</sub>.
21. El uso como se reivindica en la reivindicación 20, donde el trastorno médico es una enfermedad del sistema nervioso central.