



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 348**

51 Int. Cl.:

C07C 317/34 (2006.01)	C07D 209/14 (2006.01)
C07D 209/62 (2006.01)	C07D 235/14 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/145 (2006.01)	A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)	A61K 31/4174 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05798340 .5**

96 Fecha de presentación : **14.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1809598**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

54 Título: **Compuestos aromáticos bicíclicos sustituidos con aminometilo adecuados para tratar trastornos que responden a la modulación del receptor D3 de dopamina.**

30 Prioridad: **14.10.2004 US 618744 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2011

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

72 Inventor/es: **Drescher, Karla;**
Haupt, Andreas;
Unger, Liliane;
Turner, Sean, C.;
Braje, Wilfried y
Grandel, Roland

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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 aromáticos bicíclicos sustituidos con aminometilo adecuados para tratar trastornos que responden a la modulación del receptor D3 de dopamina

Antecedente de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con compuestos aromáticos bicíclicos sustituidos con aminometilo novedosos. Los compuestos poseen propiedades terapéuticas valiosas y son adecuados, en particular, para tratar enfermedades que responden a la modulación del receptor d3 de dopamina.

10 Las neuronas obtienen su información por vía de los receptores acoplados a la proteína G, inter alia. 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 un neurotransmisor. Los trastornos en el sistema trasmisor dopaminérgico resultan en 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, dos subtipos del receptor de dopamina han sido claramente definidos de forma farmacológica, a saber los receptores D1 y D2. Más recientemente, se encuentra un tercer subtipo, a saber el receptor D3 que parece mediar algunos de los efectos de antipsicóticos y antiparquinsonianos (J.C. 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

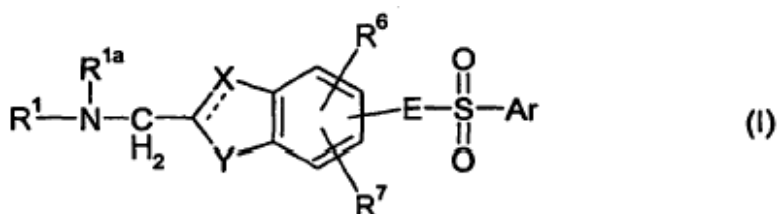
20 al., Drugs y Aging 1998, 12, 495-514, J.N. Joyce, Pharmacology y Therapeutics 2001, 90, pp. 231-59 "The Dopamina D3 Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic y Antiparkinsonian Drugs").

25 Desde entonces, se han dividido los receptores de dopamina en dos familias. Por un lado, existe el grupo D₂, que consiste de los receptores D₂, D₃ y D₄, y, por el otro, el grupo D₁, que consiste de los receptores D₁ y D₅. Mientras que se distribuyen ampliamente los receptores D₁ y D₂, D₃ parecen que se expresan regiosselectivamente. Así, estos receptores se encuentran preferencialmente en el sistema límbico y las regiones de proyección del sistema de dopamina mesolímbico, especialmente en el nucleus accumbens, pero también en otras regiones, tales como las amígdalas. Debido a esta expresión comparativamente regiosselectiva, los receptores D₃ se consideran como un objetivo que tiene pocos efectos secundarios y se asume que mientras que un ligando D₃ selectivo tendría las propiedades de los antimicóticos conocidos, éste no tendría sus efectos secundarios neurológicos mediados por el receptor D₂ de dopamina (P. Sokoloff et al., Localización y Función de the D3 Dopamina Receptor, Arzneim. Forsch./Drug Res. 42(1), 224 (1992); P. Sokoloff et al. Molecular Cloning y Caracterización de a Novel Dopamina Receptor (D3) as a Target for Neuroleptics, Nature, 347, 146 (1990)).

35 La WO 95/04713, WO 96/23760 y WO 97/45403 describen compuestos aromáticos bicíclicos sustituidos de amino que tienen una afinidad para el receptor D₃ de dopamina. Algunos de estos compuestos poseen una cierta selectividad para el receptor D₃ de dopamina en comparación con su afinidad para el receptor D₂. Ellos por lo tanto se han propuestos por ser adecuados para tratar enfermedades del sistema nervioso central. Infortunadamente su afinidad y selectividad hacia el receptor D₃ es solo moderada o su perfil farmacológico no es satisfactorio. Por consiguiente subsiste una necesidad continua para proporcionar nuevos compuestos, que ya sean tengan una alta afinidad y una selectividad mejorada. Los compuestos también deben tener buen perfil farmacológico, por ejemplo una alta relación en el plasma de cerebro, una alta biodisponibilidad, buena estabilidad metabólica o una inhibición reducida de la respiración mitocondrial.

Resumen De La Invención

La invención se basa en el objeto de proporcionar compuestos que actúan como ligandos del receptor D₃ de dopamina altamente selectivos. Este objeto se logra sorprendentemente por medio de los compuestos aromáticos bicíclicos sustituidos con aminometilo de la fórmula I



en donde

5 Ar es un radical cíclico seleccionado del grupo que consiste de fenilo, un radical heteoaromático unido a C de 5 o 6 miembros que comprende como miembros en el anillo 1, 2 o 3 heteroátomos que son, independientemente uno del otro, seleccionados de O, S y N, y un anillo fenilo fusionado a un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, donde el anillo heterocíclico comprende como miembros del anillo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de NR^8 , donde R^8 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, y donde el radical cíclico Ar puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes Ra;

10 R^8 es halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ fluorado, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ fluorado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ fluorado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, alquilsulfino $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfino $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, CN, nitro, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, alquilcarbonilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarbonilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, alcoxycarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, carboxi, $\text{NH-C(O)-NR}^4\text{R}^5$, NR^4R^5 , NR^4R^5 -alqueno $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{O-NR}^4\text{R}^5$, $\text{C(O)NR}^4\text{R}^5$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, fenilsulfonilo, benciloxi, fenilo, fenoxi, o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros saturado o insaturado que comprende como miembros en el anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados de NR^9 , donde R^9 tiene uno de los significados para R^8 , SO , SO_2 y CO , y donde los 5 últimos radicales mencionados R^8 puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de hidroxil y los radicales R^8 ;

20 X es un enlace covalente o N-R^2 , CHR^2 , CHR^2CH_2 , N o C-R^2 ;

Y es N-R^{2a} , CHR^{2a} , $\text{CHR}^{2a}\text{CH}_2$ o $\text{CHR}^{2a}\text{CH}_2\text{CH}_2$;

--- es un enlace sencillo o un enlace doble;

E es CH_2 o NR^3 ;

25 R^1 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$, cicloalquilmetilo $\text{C}_3\text{-C}_4$, alqueno $\text{C}_3\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$ fluorado, cicloalquilmetilo $\text{C}_3\text{-C}_4$ fluorado, alqueno $\text{C}_3\text{-C}_4$ fluorado, formilo o alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

R^{18} es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$, alqueno $\text{C}_3\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$ fluorado, alqueno $\text{C}_3\text{-C}_4$ fluorado,

R^2 y R^{2a} cada uno independientemente son H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 o CF_3 o R^{1a} y R^2 o R^{1a} y R^{2a} juntos son $(\text{CH}_2)_n$ con n siendo 1, 2 o 3;

30 R^3 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^4 y R^5 independientemente uno del otro son H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ o pueden formar, junto con N, un anillo saturado o insaturado de 4, 5 o 6 miembros;

R^6 y R^7 independientemente uno del otro son H o halógeno;

y las sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de los mismos.

35 La presente invención por lo tanto se relaciona con compuestos aromáticos bicíclicos sustituidos con aminometilo de la fórmula general I y con sus sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas.

La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto aromático bicíclico sustituido por aminometilo de la fórmula I y/o por lo menos una sal de adición de ácido fisiológicamente tolerada de I, cuando sea apropiado junto con portadores fisiológicamente aceptables y/o sustancias auxiliares.

La presente invención también se relaciona con compuestos aromáticos bicíclicos sustituidos por aminometilo de la fórmula general (I) para uso en un método para tratar trastornos que responden a la influencia por antagonistas del receptor D_3 de dopamina o agonistas D_3 dopamina, dicho método comprende administrar una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto aromático bicíclico sustituido por aminometilo de la fórmula I y/o por lo menos una sal de adición de ácido fisiológicamente tolerada de I a un sujeto en necesidad de este.

Descripción Detallada de la Invención

Las enfermedades que responden a la influencia de los antagonistas o agonistas del receptor D3 de dopamina incluyen, en particular, trastornos y enfermedades del sistema nervioso central, en particular alteraciones afectivas, alteraciones neuróticas, alteraciones por estrés y alteraciones somatomorfas y psicosis, especialmente esquizofrenia y depresión y, en adición, alteraciones de la función renal, en particular alteraciones en la función renal que son originadas por diabetes mellitus (ver WO 00/67847).

De acuerdo con la invención, por lo menos un compuesto de la fórmula general I que tiene los significados mencionados en el inicio se utiliza para tratar las indicaciones mencionadas anteriormente. Dado 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 polisustituídos o enlaces dobles, o como diferentes tautómeros, es también posible utilizar mezclas enantioméricas, en particular racematos, mezclas diastereoméricas y mezclas tautoméricas, preferiblemente, sin embargo, los enantiómeros esencialmente puros respectivos, diastereómeros y tautómeros de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales.

Asimismo es posible utilizar sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de la fórmula I, especialmente sales de adición de ácido con ácidos fisiológicamente tolerados. Ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fósforico, ácido sulfúrico, ácidos alquilsulfónicos C₁-C₄, tales como ácido metanosulfónico, ácidos sulfónicos aromáticos, tales como ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico, 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, pag. 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966.

Los grupos funcionales orgánicos mencionados en las anteriores definiciones de las variables son – como el término halógeno – términos colectivos para los listados individuales de los miembros de los grupos individuales. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso el número de átomos posibles de los átomos de carbono en el grupo.

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

El Alquilo C₁-C₄ 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, iso-propilo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo o terc- butilo. El Alquilo C₂-C₄ es etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, iso-butilo o terc- butilo. El Alquilo C₁-C₂ es metilo o etilo.

El Alquilo C₁-C₆ es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos incluyen alquilo C₁-C₄ como se menciona anteriormente 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.

El alquilo C₁-C₆ fluorado es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6, en particular 1 a 4 átomos de carbono, en donde por lo menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor tales 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.;

El alquilo C₃-C₆ ramificado es alquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono por lo menos uno es un átomo de carbono secundario o terciario. Los ejemplos son isopropilo, terc -butilo, 2- butilo, isobutilo, 2-pentilo, 2-hexilo, 3-metilpentilo, 1,1- dimetilbutilo, 1,2- dimetilbutilo 1-metil-1-etilpropilo.

El Alcoxi C₁-C₆ es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6, en particular 1 a 4 átomos de carbono, que se une a el resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, 2-butoxi, iso-butoxi, terc -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;

El alcoxi C_1-C_6 fluorado es un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6, en particular 1 a 4 átomos de carbono, en donde por lo menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor tales como en fluorometoxi, difluoro-metoxi, 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.;

El Hidroxialquilo C_1-C_6 es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió anteriormente, en donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por hidroxilo. Ejemplos comprenden hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-metil-1-hidroxietilo y similares.

El Hidroxialcoxi C_1-C_6 es un radical alcoxi que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono como se definió anteriormente, en donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por hidroxilo. Los ejemplos comprenden 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-metil-2-hidroxietilo y similares.

El Alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 es un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono como se definió anteriormente, en donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por alcoxi C_1-C_6 . Ejemplos comprenden 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.

El Alcoxi C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_4 es un radical alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono como se definió anteriormente, en donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por alcoxi C_1-C_6 . Los ejemplos comprenden metoximatoxi, 2-metoxietoxi, 1-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metoxipropoxi, 1-metil-1-metoxietoxi, etoximatoxi, 2-etoxietoxi, 1-etoxietoxi, 3-etoxipropoxi, 2-etoxipropoxi, 1-metil-1-etoxietoxi y similares.

El Alquilcarbonilo C_1-C_6 es un radical de la fórmula $R-C(O)-$, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió anteriormente. Los ejemplos comprenden acetilo, propionilo, n-butililo, 2-metilpropionilo, pivalilo y similares.

El Alquilcarbonilamino C_1-C_6 es un radical de la fórmula $R-C(O)-NH-$, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió anteriormente. Los ejemplos comprenden acetamido, propionamido, n-butiramido, 2-metilpropionamido, 2,2-dimetilpropionamido y similares.

El Alquilcarboniloxi C_1-C_6 es un radical de la fórmula $R-C(O)-O-$, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió anteriormente. Los ejemplos comprenden acetiloxi, propioniloxi, n-butililoxi, 2-metilpropioniloxi, 2,2-dimetilpropioniloxi y similares.

El Alcoxycarbonilo C_1-C_6 es un radical de la fórmula $RO-C(O)-$, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió anteriormente. Los ejemplos comprenden metiloxycarbonilo, etiloxycarbonilo, propiloxycarbonilo, isopropiloxycarbonilo y similares.

El Alquiltilio C_1-C_6 (también denominado como alquilsulfanilo C_1-C_6) es un radical de la fórmula $R-S-$, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió anteriormente. Los ejemplos comprenden 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.

El Alquilsulfinilo C_1-C_6 es un radical de la fórmula $R-S(O)-$, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió anteriormente. Los ejemplos comprenden metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, butilsulfinilo, pentilsulfinilo, 1-metilbutilsulfinilo, 2-metilbutilsulfinilo, 3-metilbutilsulfinilo, 2,2-dimetilpropilsulfinilo, 1-etilpropilsulfinilo, hexilsulfinilo, 1,1-dimetilpropilsulfinilo, 1,2-dimetilpropilsulfinilo, 1-metilpentilsulfinilo, 2-metilpentilsulfinilo, 3-metilpentilsulfinilo, 4-metilpentilsulfinilo, 1,1-dimetilbutilsulfinilo, 1,2-dimetilbutilsulfinilo, 1,3-dimetilbutilsulfinilo, 2,2-dimetilbutilsulfinilo, 2,3-dimetilbutilsulfinilo, 3,3-dimetilbutilsulfinilo, 1-etilbutilsulfinilo, 2-etilbutilsulfinilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfinilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfinilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

El Alquilsulfonilo C_1-C_6 es un radical de la fórmula $R-S(O)_2$ -, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió anteriormente. Los ejemplos comprenden metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo, 1-metilbutil sulfonilo, 2-metilbutil sulfonilo, 3-metilbutil sulfonilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, 1,1- dimetilpropilsulfonilo, 1,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentilsulfonilo, 3- metilpentilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 1,1-dimetilbutil sulfonilo, 1,2-dimetilbutil sulfonilo, 1,3-dimetilbutil sulfonilo, 2,2-dimetilbutil sulfonilo, 2,3-dimetilbutil sulfonilo, 3,3-dimetilbutil sulfonilo, 1-etilbutil sulfonilo, 2-etilbutil sulfonilo, 1,1,2- trimetilpropilsulfonilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfonilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

El alquilcarbonilo C_1-C_6 fluorado es un radical de la fórmula $R-C(O)-$, en donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió anteriormente. Los ejemplos comprenden 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, 3-fluorobutilcarbonilo, 4-fluorobutilcarbonilo, 1,1-difluorobutilcarbonilo, 2,2-difluorobutilcarbonilo, 3,3-difluorobutilcarbonilo, 4,4-difluorobutilcarbonilo, 4,4,4-trifluorobutilcarbonilo, etc..

El alquilcarbonilamino C_1-C_6 fluorado es un radical de la fórmula $R-C(O)-NH-$, en donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió anteriormente. Los ejemplos comprenden fluoroacetamido, difluoroacetamido, trifluoroacetamido, (R)-1-fluoroetilcarbonilamino, (S)-1-fluoroetilcarbonilamino, 2-fluoroetilcarbonilamino, 1,1-difluoroetilcarbonilamino, 2,2-difluoroetilcarbonilamino, 2,2,2-trifluoroetil-carbonilamino, (R)-1- fluoropropilcarbonilamino, (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, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarbonilamino, 2-fluoro-1-(fluorometil)etil-carbonilamino, 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-difluorobutil-carbonilamino, 4,4,4-trifluorobutilcarbonilamino, etc..

El alquilcarboniloxi C_1-C_6 fluorado es un radical de la fórmula $R-C(O)-O-$, en donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió anteriormente 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.

El alquiltio C_1-C_6 fluorado (también denominado como alquilsulfanilo C_1-C_6 fluorado) es un radical de la fórmula $R-S-$, en donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió anteriormente. Los ejemplos comprenden 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, 2,2,2-trifluoropropiltio, 3,3,3-trifluoropropiltio, (R)-2-fluoro-1. metileltio, (S)-2-fluoro- 1-metileltio, (R)-2,2- difluoro-1-metileltio, (S)-2,2-difluoro-1- metileltio, (R)-1,2- difluoro-1-metileltio, (S)-1,2- difluoro-1-metileltio, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metileltio, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metileltio, 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..

El alquilsulfinito C_1-C_6 fluorado es un radical de la fórmula $R-S(O)$, en donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió anteriormente. Los ejemplos comprenden fluorometilsulfinito, difluorometilsulfinito, trifluorometilsulfinito, (R)-1-fluoroetilsulfinito, (S)-1-fluoroetilsulfinito, 2-fluoroetilsulfinito, 1,1-difluoroetilsulfinito, 2,2-difluoroetilsulfinito, 2,2,2- trifluoroetilsulfinito, (R)-1-fluoropropilsulfinito, (S)-1-

5 fluoropropilsulfinilo, 2-fluoropropilsulfinilo, 3- fluoropropilsulfinilo, 1,1-difluoropropilsulfinilo, 2,2-difluoropropilsulfinilo, 3,3-difluoropropilsulfinilo, 3,3,3- trifluoropropilsulfinilo, (R)-2-fluoro -1-metiletilsulfinilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilsulfinilo, (R)-2,2-difluoro-1- metiletilsulfinilo, (S)- 2,2-difluoro -1-metiletilsulfinilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilsulfinilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilsulfinilo, (R)-2,2,2- trifluoro-1- metiletilsulfinilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilsulfinilo, 2-fluoro-1- (fluorometil) etilsulfinilo, 1-(difluorometil)- 2,2-difluoroetilsulfinilo, (R)-1- fluorobutilsulfinilo, (S)-1-fluorobutilsulfinilo, 2- fluorobutilsulfinilo, 3-fluorobutilsulfinilo, 4-fluorobutilsulfinilo, 1,1-difluorobutilsulfinilo, 2,2-difluorobutilsulfinilo, 3,3-difluorobutilsulfinilo, 4,4-difluorobutilsulfinilo, 4,4,4- trifluorobutilsulfinilo, etc.

10 El alquilsulfinilo C₁-C₆ fluorado es un radical de la fórmula R-S(O)₂·, en donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se definió anteriormente. Los ejemplos comprenden fluorometilsulfinilo, difluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfinilo, (R)-1-fluoroetilsulfinilo, (S)-1-fluoroetilsulfinilo, 2-fluoroetilsulfinilo, 1,1-difluoroetilsulfinilo, 2,2-difluoroetilsulfinilo, 2,2,2- trifluoroetilsulfinilo, (R)-1-fluoropropilsulfinilo, (S)-1-fluoropropilsulfinilo, 2-fluoropropilsulfinilo, 3-fluoropropilsulfinilo, 1,1-difluoropropilsulfinilo, 2,2-difluoropropilsulfinilo, 3,3-difluoropropilsulfinilo, 3,3,3-trifluoropropilsulfinilo, (R)-2-fluoro -1-metiletilsulfinilo, (S)-2-fluoro-1- metiletilsulfinilo, (R)-2,2-difluoro-1- metiletilsulfinilo, (S)-2,2-difluoro -1-metiletilsulfinilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilsulfinilo, (S)-1,2-difluoro-1- metiletilsulfinilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1- metiletilsulfinilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1- metiletilsulfinilo, 2-fluoro-1-(fluorometil) etilsulfinilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilsulfinilo, (R)-1-fluorobutilsulfinilo, (S)-1-fluorobutilsulfinilo, 2- fluorobutilsulfinilo, 3-fluorobutilsulfinilo, 4-fluorobutilsulfinilo, 1,1-difluorobutilsulfinilo, 2,2-difluorobutilsulfinilo, 3,3-difluorobutilsulfinilo, 4,4-difluorobutilsulfinilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfinilo, etc.

20 El Cicloalquilo C₃-C₆ es un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de C, tales como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. El radical cicloalquilo puede ser no sustituido o puede llevar 1, 2, 3 o 4 radicales alquilo C₁-C₄, preferiblemente un radical metilo. Un radical alquilo se ubica preferiblemente en la posición 1 del radical cicloalquilo, tal como en 1-metilciclopropilo o 1-metilciclobutilo.

25 El cicloalquilo C₃-C₆ fluorado es un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de C, tales como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, en donde por lo menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor tales 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.

30 El alquenilo C₂-C₆ es un radical de hidrocarburo insaturado individual que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, por ejemplo vinilo, aliilo (2- propen-1-ilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metalilo (2-metilprop-2-en-1-ilo) y similares. El alquenilo C₃-C₄ es, en particular, aliilo, 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.

35 El alquenilo C₂-C₆ fluorado es un radical de hidrocarburo insaturado individual que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, I, en donde por lo menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor tales como en 1-fluorovinilo, 2- fluorovinilo, 2,2-fluorovinilo, 3,3,3-fluoropropenilo, 1,1-difluoro-2- propenil-fluoro-2- propenilo etc.

40 Los radicales heterocíclicos de 3 a 7 miembros comprenden radicales heterocíclicos saturados, que generalmente tienen 3-, 4-, 5-, 6- o 7 átomos que forman anillos (miembros en el anillo), radicales heterocíclicos no aromáticos insaturados, que generalmente tienen 5-, 6- o 7 átomos que forman anillos, y radicales heteroaromáticos, que generalmente tienen 5-, 6- o 7 átomos que forman anillos. Los radicales heterocíclicos se pueden unir a través de un átomo de carbono (enlace de C) o un átomo de nitrógeno (enlace N). Los radicales heterocíclicos preferidos comprenden 1 átomo de nitrógeno como átomo miembro del anillo y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales como miembros en el anillo, que se seleccionan, independientemente uno del otro de O, S y N. Del mismo modo los radicales heterocíclicos preferidos comprenden 1 heteroátomo como miembro del anillo, que se selecciona de O, S y N, y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno adicionales como miembros en el anillo. Los radicales heterocíclicos también pueden comprender 1 a 3 grupos que contienen heteroátomos como miembros en el anillo, como CO, SO y SO₂. Ejemplos por lo tanto son los heterociclos que contienen oxo mencionados adelante.

50 Ejemplos de radicales heterocíclicos saturados de 3 a 7 miembros comprenden 1- o 2-aziridinilo, 1-, 2- o 3-azetidínilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, 2- o 3-oxopirrolidinilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, 2-, 3- o 4-tiomorfolinilo, 1-oxotiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 2-, 3- 4- o 5-oxazolidinilo, 2-, 4- o 5-oxo-oxazolidinilo, 2-, 3-, 4- o 5-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, que pueden ser no sustituido o que pueden llevar 1, 2 o 3 de los radicales R^a mencionados anteriormente y/o hidroxilo.

55 Los radicales heterocíclicos no aromáticos insaturados son radicales heterocíclicos que generalmente tienen 5-, 6- o 7 átomos que forman anillos y que tienen 1 o 2 enlaces dobles que no forman un sistema de π electrón aromático.

Los 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.

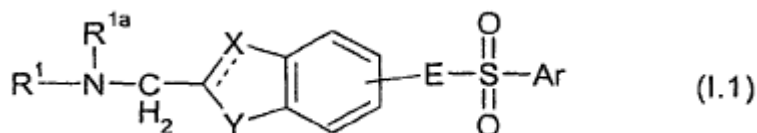
Los radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros son radicales cíclicos heteroaromáticos, en donde el radical cíclico tiene 5 o 6 átomos que forman el anillo (miembros en el anillo) y en donde generalmente 1, 2, 3 o 4 átomos miembros del anillo se seleccionan de O, S y N, los otros átomos miembros del anillo son átomos de carbono. Los radicales heteroaromáticos se pueden unir a través de un átomo de carbono (enlace C) o un átomo de nitrógeno (enlace N). Los radicales heteroaromáticos preferidos comprenden 1 átomo de nitrógeno como átomo miembro del anillo y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales como miembros en el anillo, que se seleccionan, independientemente uno del otro de O, S y N. Del mismo modo radicales heteroaromáticos preferidos comprenden 1 heteroátomo como miembro del anillo, que se selecciona de O, S y N, y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno adicionales como miembros en el 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 (= furazanilo), 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, que puede ser no sustituido o que puede llevar 1, 2 o 3 de los radicales R^a mencionados anteriormente y/o hidroxilo.

Ejemplos de un anillo fenilo fusionado a un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado comprenden indenilo, indanilo, naftilo, 1,2- o 2,3-dihidronaftilo, tetralin, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxatiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazinilo, dihidrobenzoxazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, cromanilo, cromenilo y similares, que pueden ser no sustituidos o que pueden llevar 1, 2 o 3 de los radicales R^a mencionados anteriormente. Este sistema fusionado se puede unir al resto de la molécula (más precisamente al grupo sulfonilo) a través de átomos de carbono del grupo funcional fenilo o a través de átomos en el anillo (átomos C o N) del anillo fusionado a fenilo.

Si R⁶ y R⁷ forman junto con N un anillo de 4-, 5- o 6-miembros, ejemplos para este tipo de radical comprenden, aparte de los radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros definidos anteriormente que contienen por lo menos un átomo de N como miembro del anillo, el átomo de N se une adicionalmente a Ar (como en pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, [1,2,3]-triazol-1-ilo y similares), azetidínilo, azetínilo, pirrolínilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidínilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, oxazolinilo, oxazolidínilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolínilo y similares.

Una persona experta apreciará que el radical -E-SO₂-Ar se puede unir a cualquiera de los átomos de carbono de la parte fenilo del grupo funcional bicíclico en la fórmula I, sustituyendo por lo tanto un átomo de hidrógeno. Específicamente, el radical -E-SO₂-Ar se une a un átomo de carbono, que no es adyacente a un átomo de carbono puenteado del grupo funcional bicíclico. Una persona experta apreciará adicionalmente que Y es CHR^{2a}CH₂ o CHR^{2a}CH₂CH₂ el grupo funcional CHR^{2a} se adhiere al átomo de carbono que lleva el radical CH₂NR^{1a}. De manera similar, para X que es CHR²CH₂ el grupo funcional CHR² se adhiere al átomo de carbono que lleva el radical CH₂NR^{1a}. Una persona experta también apreciará que para X que es N o C-R² el - - - indica un enlace doble mientras que para X que es N-R², CHR² o CHR²CH₂ the - - - indica un enlace sencillo. Una persona experta también apreciará que para X que está ausente, es decir un enlace covalente, el átomo de carbono, al que se une CH₂-NR^{1a}, se liga al anillo de benceno a través de un enlace covalente (sencillo).

En una realización específica, los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula (I.1)



en donde

Ar es fenilo o un radical heteroaromático unido a C de 5 o 6 miembros aromático, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales, independientemente uno del otro, seleccionados de O, S y N, como miembros en el anillo, en donde Ar puede llevar 1, 2 o 3 radicales R^a que son, independientemente uno del otro, seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo C₃-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆ fluorado, NR⁴R⁵, 1-aziridinilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, en donde los cuatro últimos radicales mencionados pueden ser fluorados, un grupo fenilo y un radical heteroaromático unido a C de 5 o 6 miembros aromático, que comprende 1

átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, independientemente uno del otro, seleccionados de O, S y N, en donde los dos últimos radicales mencionados pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados de halógeno y los radicales R^a;

R⁴, R⁵ independientemente uno del otro se seleccionan de H, alquilo C₁-C₂ y alquilo C₁-C₂ fluorado;

5 y X, Y, ----, E, R¹, R^{1a}, R², R^{2a} y R³ son como se definieron anteriormente.

Preferiblemente, el Ar es fenilo o un radical heteroaromático unido a C de 5 o 6 miembros aromático, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales, independientemente uno del otro, seleccionados de O, S y N, como miembros en el anillo que pueden ser no sustituidos o que pueden llevar 1, 2 o 3 de los radicales R^a mencionados anteriormente y/o R^b. Entre estos radicales heteroaromáticos estos se prefieren, que comprenden 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno y ninguno de los heteroátomos adicionales como miembros en el anillo, o 1 o 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo, seleccionado de O y S, como miembros en el anillo. Sin embargo, tienilo y furilo se prefieren del mismo modo. Los radicales Ar particularmente preferidos 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, 2-piridinilo y más particularmente fenilo que puede ser no sustituido o que puede llevar 1, 2 o 3 de los radicales R^a mencionados anteriormente.

Los radicales Ar preferidos son fenilo, 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 fenilo, 2-tienilo, 2- pirimidinilo, 5- pirimidinilo, 2- piridinilo y más particularmente fenilo.

Preferiblemente el radical aromático Ar lleva un radical R^a y opcionalmente uno o dos radicales adicionales R^b seleccionados de CN, OH, metilo, metilo fluorado, halógeno, en particular flúor o cloro.

Los radicales Ar heteroaromáticos de 5 miembros anteriormente mencionados llevan preferiblemente un radical R^a en la posición 3 (relacionado con la posición del radical SO₂) y opcionalmente uno o dos radicales adicionales R^b, que son preferiblemente seleccionados de halógeno, en particular flúor o cloro.

Los radicales fenilo y los radicales Ar hetroaromáticos de 6 miembros mencionados anteriormente preferiblemente llevan un radical R^a en la posición 4 (relacionado con la posición del radical SO₂) y opcionalmente uno o dos radicales adicionales R^b, que son preferiblemente seleccionados de halógeno, en particular flúor o cloro.

En una realización preferida de la invención Ar es fenilo que lleva un radical R^a en la posición 4 del anillo fenilo y opcionalmente 1 o 2 radicales adicionales R^b, que son preferiblemente seleccionados de halógeno, en particular de flúor o cloro. Más preferiblemente, Ar es fenilo que lleva un radical R^a en la posición 4 del anillo fenilo y sin radical adicional.

En otra realización preferida de la invención Ar es 2- pirimidinilo que lleva un radical R^a en la posición 5 del anillo pirimidina y opcionalmente 1 o 2 radicales adicionales R^b, que son preferiblemente seleccionados de halógeno, en particular de flúor o cloro.

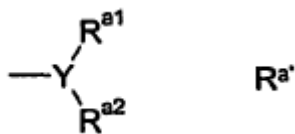
En otra realización preferida de la invención Ar es 5- pirimidinilo que lleva un radical R^a en la posición 2 del anillo pirimidina y opcionalmente 1 o 2 radicales adicionales R^b, que son preferiblemente seleccionados de halógeno, en particular de flúor o cloro.

En otra realización preferida de la invención Ar es 2-tienilo que lleva un radical R^a en la posición 3 del anillo tiofeno y opcionalmente 1 o 2 radicales adicionales R^b, que son preferiblemente seleccionados de halógeno, en particular de flúor o cloro.

En otra realización preferida de la invención, Ar es fenilo, que se fusiona a un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 o 6 miembros como se describió anteriormente y que es no sustituido o que puede llevar 1, 2 o 3 radicales R^a como se dio anteriormente. Preferiblemente, este sistema fusionado se selecciona de indenilo, indanilo, naftilo, tetralin, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxatiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazinilo, dihidrobenzoxazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, cromenilo, cromanilo y similares, que puede ser no sustituido o que puede llevar 1, 2 o 3 de los radicales R^a mencionados anteriormente. Los sustituyentes R^a preferidos para este sistema fusionado se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, alquilcarbonilo C₁-C₄ y alquilcarbonilo C₁-C₄ fluorado. Los sustituyentes R^a más preferidos para este sistema fusionado se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₄ y alquilcarbonilo C₁-C₄ fluorado.

En una realización más preferida de la invención, Ar es fenilo. Preferiblemente, Ar es fenilo que lleva un radical R^a en la posición 4 del anillo fenilo y opcionalmente 1 o 2 radicales adicionales R^b , que son preferiblemente seleccionados de halógeno, en particular de flúor o cloro. Más preferiblemente, Ar es fenilo que lleva un radical R^a en la posición 4 del anillo fenilo y sin radical adicional.

- 5 En una realización preferida, el radical Ar lleva un radical R^a , que tiene la fórmula R^a



en donde

Y es N, CH o CF,

- 10 R^{a1} y R^{a2} son independientemente uno del otro seleccionados de alquilo C_1-C_2 , en particular metilo, alquilo C_1-C_2 fluorado, en particular fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo, proporcionado para y que es CH o CF uno de los radicales R^{a1} o R^{a2} también puede ser hidrógeno o flúor, o

- 15 R^{a1} y R^{a2} forman un radical $(CH_2)_m$ en donde 1 o 2 de los átomos de hidrógeno se pueden reemplazar por flúor, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2 , en donde un grupo funcional CH_2 se puede reemplazar por O, S, S=O, SO_2 o $N-R^c$, R^c es hidrógeno o alquilo C_1-C_2 y en donde m es 2, 3, 4, 5 o 6, preferiblemente 2, 3 o 4, en particular CH_2-CH_2 , $CHF-CH_2$, CF_2-CH_2 , $CH_2-CH_2-CH_2$, $CHF-CH_2-CH_2$, $CF_2-CH_2-CH_2$, $CH_2-CHF-CH_2$, $CH_2-CF_2-CH_2$.

En el caso de R^{a1} y R^{a2} forman un radical $(CH_2)_m$ se prefiere que 1 o 2 de los átomos de hidrógeno se puede reemplazar por flúor. Ejemplos de estos son CH_2CH_2 , $CHF-CH_2$, CF_2CH_2 , $CH_2-CH_2-CH_2$, $CHF-CH_2-CH_2$, $CF_2-CH_2-CH_2$, $CH_2-CHF-CH_2$, y $CH_2-CF_2-CH_2$.

- 20 En el caso de R^{a1} y R^{a2} son diferentes uno del otro, el radical de la fórmula anteriormente mencionada R^a puede tener ya sea la configuración (R)- o (S) con respecto al grupo funcional Y.

- 25 Ejemplos para preparar radicales de la fórmula R^a 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, (R)-2-fluoropropilo, (S)-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, 1,2-difluoro-1-(fluorometil)etilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 1-fluorociclopropilo, (R)- y (S)-2,2-difluorociclopropilo, (R)- y (S)-2-fluorociclopropilo.

Entre los radicales de la fórmula R^a se prefieren aquellos que llevan those 1, 2, 3 o 4, en particular 1, 2 o 3 átomos de flúor.

- 30 Ejemplos de radicales alternativamente preferidos de la fórmula R^a comprenden 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-(1,1-dioxo) tiomorfolinilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, azetidin-1-ilo, 2-metilazetidin-1-ilo, (S)-2-metilazetidin-1-ilo, (R)-2-metilazetidin-1-ilo, 3-fluoroazetidin-1-ilo, 3-metoxiazetidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, (S)-pirrolidin-2-ilo, (R)-pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, (S)-pirrolidin-3-ilo, (R)-pirrolidin-3-ilo, 2-fluoropirrolidin-1-ilo, (S)-2-fluoropirrolidin-1-ilo, (R)-2-fluoropirrolidin-1-ilo, 3-fluoropirrolidin-1-ilo, (S)-3-fluoropirrolidin-1-ilo, (R)-3-fluoropirrolidin-1-ilo, 2,2-difluoropirrolidin-1-ilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo, (S)-2-metilpirrolidin-1-ilo, (R)-2-metilpirrolidin-1-ilo, 3-metilpirrolidin-1-ilo, (S)-3-metilpirrolidin-1-ilo, (R)-3-metilpirrolidin-1-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, (S)-1-metilpirrolidin-2-ilo, (R)-1-metilpirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, (S)-1-metilpirrolidin-3-ilo, (R)-1-metilpirrolidin-3-ilo, 2,2-dimetilpirrolidin-1-ilo, 3,3-dimetilpirrolidin-1-ilo, 2-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, (S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, (R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, 3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, (S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, (R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxo-4-azolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, (S)-2-metilpiperidin-1-ilo y (R)-2-metilpiperidin-1-ilo.

- 45 Más preferiblemente, R^a se selecciona de isopropilo e isopropilo fluorado, como (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 y 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilo.

En otra realización preferida Ar lleva un radical Ra, que se selecciona de radicales heteroaromáticos de 5 6 miembros que tienen como miembros en el anillo 1 heteroátomo seleccionado de O S y N y que puede tener adicionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros en el anillo, y en donde el radical heteroaromático de 5 o 6 miembros puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo C₃-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆ fluorado, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄- alquilo C₂-C₄, hidroxialcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄- alcoxi C₂-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di- alquilamino C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di- alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ fluorado, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ fluorado, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆ fluorado y alquilsulfonilo C₁-C₆ fluorado. Entre estos radicales R^a, 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- 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 (= furazanilo), 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, en particular de 2- o 3-furanilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-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 llevar 1 a 3 sustituyentes como se da anteriormente. Los sustituyentes preferidos en R^a heteroaromático se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado y alcoxi C₁-C₄.

En otra realización preferida de la invención, Ar lleva 1 radical R^a que se selecciona del grupo que consiste de alquenilo C₁-C₆, alquenilo C₁-C₆ fluorado, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, hidroxialcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₄, COOH, CH₂NR⁴R⁵, ONR⁴R⁵, NHC(O)NR⁴R⁵, C(O)NR⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₂-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ fluorado, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ fluorado, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆ fluorado, alquilsulfonilo C₁-C₆ fluorado, fenilsulfonilo, fenoxi, benciloxi y un radical heteroaromático unido a N de 5 o 6 miembros, en donde los cuatro últimos radicales mencionados puede llevar 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados de halógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo C₃-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆ fluorado, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄- alquilo C₂-C₄, hidroxialcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄- alcoxi C₂-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, di- alquilamino C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, di- alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ fluorado, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ fluorado, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆ fluorado y alquilsulfonilo C₁-C₆ fluorado.

En otra realización preferida, Ar lleva 1 radical R^a que se selecciona de alcoxi C₁-C₄ fluorado, más preferiblemente de alcoxi C₁-C₂ fluorado y en particular de OCH₂F, OCHF₂ y OCF₃.

En una realización más preferida de la invención, Ar lleva 1 radical R^a que se selecciona de un radical de la fórmula R^a, en particular isopropilo o isopropilo fluorado como (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 y 1-(difluorometil)- 2,2-difluoroetilo, y alcoxi C₁-C₄ fluorado, en particular OCH₂F, OCHF₂ y OCF₃.

En una realización muy preferida, Ar es fenilo que lleva un radical R^a en la posición 4 del anillo fenilo, donde R^a se selecciona de un radical de la fórmula R^a, en particular isopropilo o isopropilo fluorado como (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 y 1-(difluorometil) -2,2-difluoroetilo, y alcoxi C₁-C₄ fluorado, en particular OCH₂F, OCHF₂ y OCF₃. Particularmente, Ar no llevan ningún radical R^b.

El radical R¹ es preferiblemente diferente de hidrógeno, en particular alquilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₃-C₄, alquilo C₂-C₄ fluorado, cicloalquilo C₃-C₄ fluorado o alquenilo C₃-C₄ fluorado, más preferiblemente n-propilo, alquilo C₂-C₃ o 1-propen-3-ilo (alilo), más preferiblemente propilo o 1-propen-3-ilo.

Preferiblemente el grupo funcional E es N-R³, en donde R³ es como se define anteriormente. R³ es en particular H o metilo y más preferida H.

Una realización preferida de la invención se relaciona con compuestos de la fórmula I, en donde R^{1a} es hidrógeno.

Otra realización de la invención se relaciona con compuestos de la fórmula I, en donde R^{1a} es alquilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alquenilo C₃-C₄, alquilo C₂-C₄ fluorado, cicloalquilo C₃-C₄ fluorado o alquenilo C₃-C₄ fluorado, en particular n-propilo, alquilo C₂-C₃ fluorado o 1-propen -3-ilo, más particularmente propilo o 1-propen -3-ilo.

Los radicales R^2 y F^{2a} son preferiblemente metilo, metilo fluorado o hidrógeno, en particular hidrógeno.

Junto con el anillo de benceno, el grupo funcional $X-C(R)-Y$ (R es $CH_2NR^1R^{1a}$) forma un grupo funcional bicíclico. El anillo fusionado, que se forma por el grupo funcional $X-C(R)-Y$, es preferiblemente un anillo de 5- o 6- miembros.

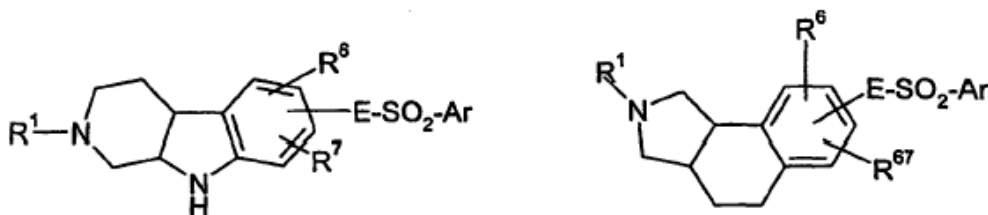
- 5 En una modalidad de la invención, el grupo funcional $X-C(R)-Y$ (R es $CH_2NR^1R^{1a}$) forma un grupo funcional carbocíclico fusionado, es decir ni X ni Y comprende un heteroátomo como miembro en el anillo. Preferiblemente el grupo funcional carbocíclico fusionado es un anillo de 5 o 6 miembros.

- 10 En esta realización X es preferiblemente CHR^2 y en particular CH_2 . En esta realización Y es preferiblemente CHR^{2a} o $CHR^{2a}CH_2$, en particular CH_2 o CH_2CH_2 . En esta realización, X puede también estar ausente, es decir X representa un enlace sencillo, que conecta el grupo funcional CR con el átomo de carbono del anillo de benceno fusionado. Y es luego preferiblemente CH_2aCH_2 o $CHR^{2a}CH_2CH_2$, en particular CH_2CH_2 o $CH_2CH_2CH_2$.

En otra modalidad de la invención, el grupo funcional $X-C(R)-Y$ (R es $CH_2NR^1R^{1a}$) forma un grupo funcional heterocíclico fusionado, es decir X y/o Y comprende un átomo de nitrógeno como miembro del anillo. Preferiblemente el grupo funcional heterocíclico fusionado es un anillo de 5- o 6-.

- 15 En esta realización X se relaciona en particular con compuestos I, en donde X es CHR^2 y en particular CH_2 . Mientras que Y es $N-R^2$, en particular NH . Esta realización también se relaciona con compuestos en donde X es N o CR^2 y en particular N o CH . mientras que Y es $N-R^2$, en particular NH .

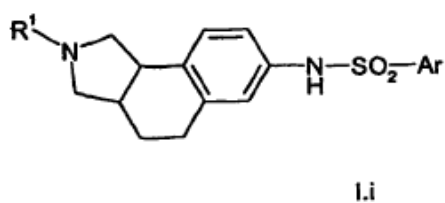
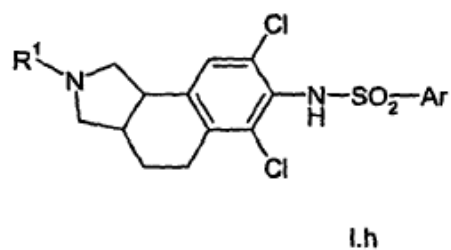
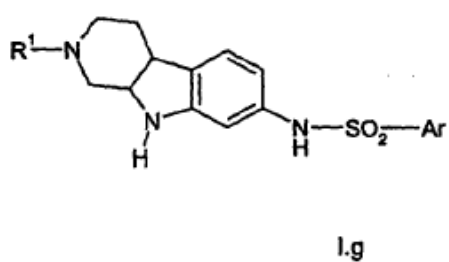
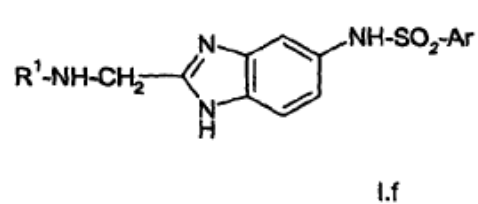
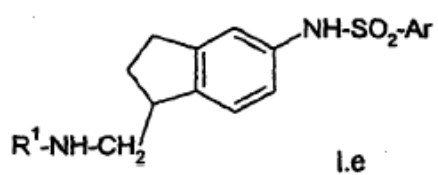
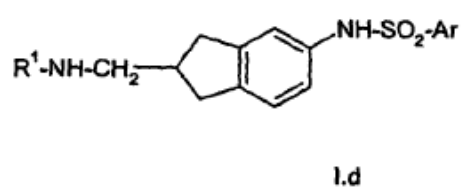
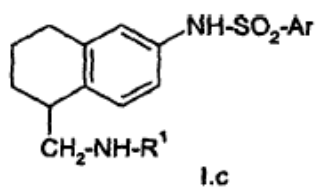
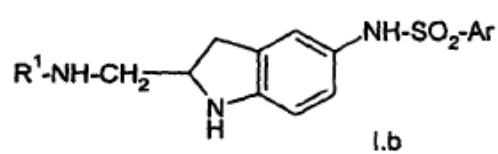
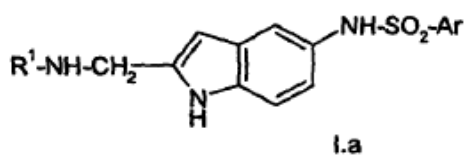
- Aunque se prefiere de forma general que R^2 y R^{2a} sean hidrógeno, también se puede preferir que R^{1a} y R^2 o R^{1a} y R^{2a} , si está presente, juntos formen un grupo funcional $(CH_2)_n$, en donde n es como se definió anteriormente y en particular 1 o 2. por lo cual se forma un anillo fusionado adicional, que puede ser trans-fusionado o cis-fusionado. En particular, esta realización se relaciona con compuestos de la fórmula general I, en donde X es CR^2 , CHR^2 o CHR^2CH_2 y R^{1a} y R^2 juntos son $(CH_2)_n$ con n siendo 1, 2 o 3, más preferiblemente 1 o 2. Entre estos compuestos, se prefieren aquellos, en donde Y es NR^{2a} , CH_2 o CH_2CH_2 . Esta realización también se relaciona con compuestos de la fórmula general I, en donde Y es CHR^{2a} , $CHR^{2a}CH_2$ o $CHR^{2a}CH_2CH_2$ y R^{1a} y R^{2a} juntos son $(CH_2)_n$ con n siendo 1, 2 o 3, más preferiblemente 1 o 2. Entre estos compuestos, se prefieren aquellos, en donde X es NR^2 , CH_2 o CH_2CH_2 . Esta realización también se relaciona con compuestos de la fórmula general I, en donde X es un enlace covalente y Y es $CHR^{2a}CH_2CH_2$ y R^{1a} y R^{2a} juntos son $(CH_2)_n$ con n siendo 1, 2 o 3, más preferiblemente 1. Alternativamente, esta realización se relaciona con compuestos de la fórmula general I, en donde X CH_2CH_2 y Y es CHR^{2a} y R^{1a} y R^{2a} juntos son $(CH_2)_n$ con n siendo 1, 2 o 3, más preferiblemente 1. Ejemplos preferidos para estos sistemas tricíclicos son los compuestos de las siguientes fórmulas:



Preferiblemente, R^4 y R^5 son independientemente H, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_1-C_4 .

Preferiblemente, R^6 y R^7 son ambos hidrógeno o ambos halógeno, más preferiblemente ambos hidrógeno o ambos cloro. En el caso de que no exista un sistema tricíclico como se describió anteriormente, es decir R^{1a} y R^{2a} o R^{1a} y R^2 no formen un puente alquilenos $(CH_2)_m$, se prefiere que R^6 y R^7 sean ambos hidrógeno.

- 35 Los compuestos particularmente preferidos I son aquellos de la fórmulas I.a, I.b, I.c, I.d, I.e, I.f, I.g, I.h, y I.i, en donde R^1 y Ar tienen los significados definidos anteriormente. Los significados preferidos de R^1 y Ar son como se definieron anteriormente.



Ejemplos de compuestos preferidos que se representan en las fórmulas I.a, I.b, I.c, I.d, I.e, I.f, I.g, I.h y I.i son los compuestos individuales I.a, I.b, I.c, I.d, I.e, I.f, I.g, I.h y I.i compilados anteriormente, donde las variables Ar y R¹ tienen los significados dados en una fila de la tabla A:

No.	R¹	Ar
1.	propilo	4-metilfenilo
2.	propilo	4-etilfenilo
3.	propilo	4-propilfenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
4.	propilo	4-isopropilfenilo
5.	propilo	4-sec-butilfenilo
6.	propilo	4-isobutilfenilo
7.	propilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
8.	propilo	4-vinilfenilo
9.	propilo	4-isopropenilfenilo
10.	propilo	4-fluorofenilo
11.	propilo	4-clorofenilo
12.	propilo	4-bromofenilo
13.	propilo	4-(fluorometil)fenilo
14.	propilo	3-(fluorometil)fenilo
15.	propilo	2-(fluorometil)fenilo
16.	propilo	4-(difluorometil)fenilo
17.	propilo	3-(difluorometil)fenilo
18.	propilo	2-(difluorometil)fenilo
19.	propilo	4-(trifluorometil)fenilo
20.	propilo	3-(trifluorometil)fenilo
21.	propilo	2-(trifluorometil)fenilo
22.	propilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
23.	propilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
24.	propilo	4-((R)-1-ftuoroetil)-fenilo
25.	propilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
26.	propilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
27.	propilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
28.	propilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
29.	propilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
30.	propilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
31.	propilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
32.	propilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
33.	propilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
34.	propilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
35.	propilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
36.	propilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
37.	propilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
38.	propilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
39.	propilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
40.	propilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
41.	propilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
42.	propilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
43.	propilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
44.	propilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
45.	propilo	4-(2-fluoro-1-fluorometil)etil)-fenilo
46.	propilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
47.	propilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
48.	propilo	4-metoxifenilo
49.	propilo	4-etoxifenilo
50.	propilo	4-propoxifenilo
51.	propilo	4-isopropoxifenilo
52.	propilo	4-butoxifenilo
53.	propilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
54.	propilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
55.	propilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
56.	propilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
57.	propilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
58.	propilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
59.	propilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
60.	propilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
61.	propilo	4-ciclopropilfenilo
62.	propilo	4-ciclobutilfenilo
63.	propilo	4-ciclopentilfenilo
64.	propilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
65.	propilo	3,4-difluorofenilo
66.	propilo	4-bromo-3-fluorofenilo
67.	propilo	4-bromo-2-fluorofenilo
68.	propilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
69.	propilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
70.	propilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
71.	propilo	4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
72.	propilo	4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
73.	propilo	4-acetilfenilo
74.	propilo	4-carboxifenilo
75.	propilo	4-cianofenilo
76.	propilo	4-hidroxifenilo
77.	propilo	4-(O-bencil)-fenilo
78.	propilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
79.	propilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
80.	propilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
81.	propilo	4-(metilsulfanil)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
82.	propilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
83.	propilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
84.	propilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
85.	propilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
86.	propilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
87.	propilo	4-(metoxiamino)-fenilo
88.	propilo	4-(etoxiamino)-fenilo
89.	propilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
90.	propilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
91.	propilo	4-(azetidin-1-il)-fenilo
92.	propilo	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
93.	propilo	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
94.	propilo	4-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
95.	propilo	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
96.	propilo	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
97.	propilo	4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo
98.	propilo	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
99.	propilo	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
100.	propilo	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
101.	propilo	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
102.	propilo	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
103.	propilo	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
104.	propilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
105.	propilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
106.	propilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
107.	propilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
108.	propilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
109.	propilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
110.	propilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
111.	propilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
112.	propilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
113.	propilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
114.	propilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
115.	propilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
116.	propilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
117.	propilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
118.	propilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
119.	propilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
120.	propilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
121.	propilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
122.	propilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
123.	propilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
124.	propilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
125.	propilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
126.	propilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
127.	propilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
128.	propilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
129.	propilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
130.	propilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
131.	propilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
132.	propilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
133.	propilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
134.	propilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
135.	propilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
136.	propilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
137.	propilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
138.	propilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
139.	propilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
140.	propilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
141.	propilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
142.	propilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
143.	propilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
144.	propilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
145.	propilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
146.	propilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
147.	propilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
148.	propilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
149.	propilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
150.	propilo	4-(furan-2-il)-fenilo
151.	propilo	4-(furan-3-il)-fenilo
152.	propilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
153.	propilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
154.	propilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
155.	propilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
156.	propilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
157.	propilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
158.	propilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
159.	propilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
160.	propilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
161.	propilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
162.	propilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
163.	propilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
164.	propilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
165.	propilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
166.	propilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
167.	propilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
168.	propilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
169.	propilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
170.	propilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
171.	propilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
172.	propilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
173.	propilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
174.	propilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
175.	propilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
176.	propilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
177.	propilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
178.	propilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
179.	propilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
180.	propilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
181.	propilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
182.	propilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
183.	propilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
184.	propilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
185.	propilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
186.	propilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
187.	propilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
188.	propilo	4-furazan-3-il-fenilo
189.	propilo	4-(pirid-2-il)-fenilo
190.	propilo	4-(pirid-3-il)-fenilo
191.	propilo	4-(pirid-4-il)-fenilo
192.	propilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
193.	propilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
194.	propilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
195.	propilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
196.	propilo	2-clorotiofen-5-ilo
197.	propilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
198.	propilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
199.	propilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
200.	propilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
201.	propilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
202.	propilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
203.	propilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
204.	propilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
205.	propilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
206.	propilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
207.	propilo	tiazol-2-ilo
208.	propilo	4-metiltiazol-2-ilo
209.	propilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
210.	propilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
211.	propilo	5-metiltiazol-2-ilo

(continuación)

No.	R1	Ar
212.	propilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
213.	propilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
214.	propilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
215.	propilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
216.	propilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
217.	propilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
218.	propilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
219.	propilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
220.	propilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
221.	propilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
222.	propilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
223.	propilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
224.	propilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
225.	propilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
226.	propilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
227.	propilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
228.	propilo	3-bromo-2-cloropirid-5-ilo
229.	propilo	2-(4-morfolino)-pirid-5-ilo
230.	propilo	2-fenoxipirid-5-ilo
231.	propilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
232.	propilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
233.	propilo	8-quinolilo
234.	propilo	5-isoquinolilo
235.	propilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
236.	propilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
237.	propilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo

(continuación)

No.	R1	Ar
238.	propilo	benzotiazol-6-ilo
239.	propilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
240.	propilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
241.	propilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
242.	propilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
243.	etilo	4-metilfenilo
244.	etilo	4-etilfenilo
245.	etilo	4-propilfenilo
246.	etilo	4-isopropilfenilo
247.	etilo	4-sec-butilfenilo
248.	etilo	4-isobutilfenilo
249.	etilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
250.	etilo	4-vinilfenilo
251.	etilo	4-isopropenilfenilo
252.	etilo	4-fluorofenilo
253.	etilo	4-clorofenilo
254.	etilo	4-bromofenilo
255.	etilo	4-(fluorometil)fenilo
256.	etilo	3-(fluorometil)fenilo
257.	etilo	2-(fluorometil)fenilo
258.	etilo	4-(difluorometil)fenilo
259.	etilo	3-(difluorometil)fenilo
260.	etilo	2-(difluorometil)fenilo
261.	etilo	4-(trifluorometil)fenilo
262.	etilo	3-(trifluorometil)fenilo
263.	etilo	2-(trifluorometil)fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
264.	etilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
265.	etilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
266.	etilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
267.	etilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
268.	etilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
269.	etilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
270.	etilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
271.	etilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
272.	etilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
273.	etilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
274.	etilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
275.	etilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
276.	etilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
277.	etilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
278.	etilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
279.	etilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
280.	etilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
281.	etilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
282.	etilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
283.	etilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
284.	etilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
285.	etilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
286.	etilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
287.	etilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
288.	etilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
289.	etilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
290.	etilo	4-metoxifenilo
291.	etilo	4-etoxifenilo
292.	etilo	4-propoxifenilo
293.	etilo	4-isopropoxifenilo
294.	etilo	4-butoxifenilo
295.	etilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
296.	etilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
297.	etilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
298.	etilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
299.	etilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
300.	etilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
301.	etilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
302.	etilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
303.	etilo	4-ciclopropilfenilo
304.	etilo	4-ciclobutilfenilo
305.	etilo	4-ciclopentilfenilo
306.	etilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
307.	etilo	3,4-difluorofenilo
308.	etilo	4-bromo-3-fluorofenilo
309.	etilo	4-bromo-2-fluorofenilo
310.	etilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
311.	etilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
312.	etilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
313.	etilo	4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
314.	etilo	4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
315.	etilo	4-acetilfenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
316.	etilo	4-carboxifenilo
317.	etilo	4-cianofenilo
318.	etilo	4-hidroxifenilo
319.	etilo	4-(O-bencil)-fenilo
320.	etilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
321.	etilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
322.	etilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
323.	etilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
324.	etilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
325.	etilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
326.	etilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
327.	etilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
328.	etilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
329.	etilo	4-(metoxiamino)-fenilo
330.	etilo	4-(etoxiamino)-fenilo
331.	etilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
332.	etilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
333.	etilo	4-(azetidin-1-il)-fenilo
334.	etilo	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
335.	etilo	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
336.	etilo	4-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
337.	etilo	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
338.	etilo	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
339.	etilo	4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo
340.	etilo	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
341.	etilo	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
342.	etilo	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
343.	etilo	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
344.	etilo	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
345.	etilo	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
346.	etilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
347.	etilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
348.	etilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
349.	etilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
350.	etilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
351.	etilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
352.	etilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
353.	etilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
354.	etilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
355.	etilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
356.	etilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
357.	etilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
358.	etilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
359.	etilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
360.	etilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
361.	etilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
362.	etilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
363.	etilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
364.	etilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
365.	etilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
366.	etilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
367.	etilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
368.	etilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
369.	etilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
370.	etilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
371.	etilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
372.	etilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
373.	etilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
374.	etilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
375.	etilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
376.	etilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
377.	etilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
378.	etilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
379.	etilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
380.	etilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
381.	etilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
382.	etilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
383.	etilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
384.	etilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
385.	etilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
386.	etilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
387.	etilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
388.	etilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
389.	etilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
390.	etilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
391.	etilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
392.	etilo	4-(furan-2-il)-fenilo
393.	etilo	4-(furan-3-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
394.	etilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
395.	etilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
396.	etilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
397.	etilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
398.	etilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
399.	etilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
400.	etilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
401.	etilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
402.	etilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
403.	etilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
404.	etilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
405.	etilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
406.	etilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
407.	etilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
408.	etilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
409.	etilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
410.	etilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
411.	etilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
412.	etilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
413.	etilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
414.	etilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
415.	etilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
416.	etilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
417.	etilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
418.	etilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
419.	etilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
420.	etilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
421.	etilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
422.	etilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
423.	etilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
424.	etilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
425.	etilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
426.	etilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
427.	etilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
428.	etilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
429.	etilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
430.	etilo	4-furazan-3-il-fenilo
431.	etilo	4-(pirid-2-il)-fenilo
432.	etilo	4-(pirid-3-il)-fenilo
433.	etilo	4-(pirid-4-il)-fenilo
434.	etilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
435.	etilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
436.	etilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
437.	etilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
438.	etilo	2-clorotiofen-5-ilo
439.	etilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
440.	etilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
441.	etilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
442.	etilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
443.	etilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
444.	etilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
445.	etilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo

(continuación)

No.	R1	Ar
446.	etilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
447.	etilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
448.	etilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
449.	etilo	tiazol-2-ilo
450.	etilo	4-metiltiazol-2-ilo
451.	etilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
452.	etilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
453.	etilo	5-metiltiazol-2-ilo
454.	etilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
455.	etilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
456.	etilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
457.	etilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
458.	etilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
459.	etilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
460.	etilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
461.	etilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
462.	etilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
463.	etilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
464.	etilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
465.	etilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
466.	etilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
467.	etilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
468.	etilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
469.	etilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
470.	etilo	3-bromo-2-cloropirid-5-ilo
471.	etilo	2-(4-morfolino)-pirid-5-ilo

(continuación)

No.	R1	Ar
472.	etilo	2-fenoxipirid-5-ilo
473.	etilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
474.	etilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
475.	etilo	8-quinolilo
476.	etilo	5-isoquinolilo
477.	etilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
478.	etilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
479.	etilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
480.	etilo	benzotiazol-6-ilo
481.	etilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
482.	etilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
483.	etilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
484.	etilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
485.	metilo	4-metilfenilo
486.	metilo	4-etilfenilo
487.	metilo	4-propilfenilo
488.	metilo	4-isopropilfenilo
489.	metilo	4-sec-butilfenilo
490.	metilo	4-isobutilfenilo
491.	metilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
492.	metilo	4-vinilfenilo
493.	metilo	4-isopropenilfenilo
494.	metilo	4-fluorofenilo
495.	metilo	4-clorofenilo
496.	metilo	4-bromofenilo
497.	metilo	4-(fluorometil)fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
498.	metilo	3-(fluorometil)fenilo
499.	metilo	2-(fluorometil)fenilo
500.	metilo	4-(difluorometil)fenilo
501.	metilo	3-(difluorometil)fenilo
502.	metilo	2-(difluorometil)fenilo
503.	metilo	4-(trifluorometil)fenilo
504.	metilo	3-(trifluorometil)fenilo
505.	metilo	2-(trifluorometil)fenilo
506.	metilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
507.	metilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
508.	metilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
509.	metilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
510.	metilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
511.	metilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
512.	metilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
513.	metilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
514.	metilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
515.	metilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
516.	metilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
517.	metilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
518.	metilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
519.	metilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
520.	metilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
521.	metilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
522.	metilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
523.	metilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
524.	metilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
525.	metilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
526.	metilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
527.	metilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
528.	metilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
529.	metilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
530.	metilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
531.	metilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
532.	metilo	4-metoxifenilo
533.	metilo	4-etoxifenilo
534.	metilo	4-propoxifenilo
535.	metilo	4-isopropoxifenilo
536.	metilo	4-butoxifenilo
537.	metilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
538.	metilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
539.	metilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
540.	metilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
541.	metilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
542.	metilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
543.	metilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
544.	metilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
545.	metilo	4-ciclopropilfenilo
546.	metilo	4-ciclobutilfenilo
547.	metilo	4-ciclopentilfenilo
548.	metilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
549.	metilo	3,4-difluorofenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
550.	metilo	4-bromo-3-fluorofenilo
551.	metilo	4-bromo-2-fluorofenilo
552.	metilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
553.	metilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
554.	metilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
555.	metilo	4-(1-hidroxi-1-metitetil)-fenilo
556.	metilo	4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
557.	metilo	4-acetilfenilo
558.	metilo	4-carboxifenilo
559.	metilo	4-cianofenilo
560.	metilo	4-hidroxifenilo
561.	metilo	4-(O-bencil)-fenilo
562.	metilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
563.	metilo	4-(CH ₂ N(CH ₃) ₂)-fenilo
564.	metilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
565.	metilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
566.	metilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
567.	metilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
568.	metilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
569.	metilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
570.	metilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
571.	metilo	4-(metoxiamino)-fenilo
572.	metilo	4-(etoxiamino)-fenilo
573.	metilo	4-(N-metilaminoxi)-fenilo
574.	metilo	4-(N,N-dimetilaminoxi)-fenilo
575.	metilo	4-(azetidin-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
576.	metilo	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
577.	metilo	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
578.	metilo	4-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
579.	metilo	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
580.	metilo	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
581.	metilo	4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo
582.	metilo	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
583.	metilo	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
584.	metilo	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
585.	metilo	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
586.	metilo	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
587.	metilo	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
588.	metilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
589.	metilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
590.	metilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
591.	metilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
592.	metilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
593.	metilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
594.	metilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
595.	metilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
596.	metilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
597.	metilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
598.	metilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
599.	metilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
600.	metilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
601.	metilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
602.	metilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
603.	metilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
604.	metilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
605.	metilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
606.	metilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
607.	metilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
608.	metilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
609.	metilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
610.	metilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
611.	metilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
612.	metilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
613.	metilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
614.	metilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
615.	metilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
616.	metilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
617.	metilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
618.	metilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
619.	metilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
620.	metilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
621.	metilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
622.	metilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
623.	metilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
624.	metilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
625.	metilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
626.	metilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
627.	metilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
628.	metilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
629.	metilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
630.	metilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
631.	metilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
632.	metilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
633.	metilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
634.	metilo	4-(furan-2-il)-fenilo
635.	metilo	4-(furan-3-il)-fenilo
636.	metilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
637.	metilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
638.	metilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
639.	metilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
640.	metilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
641.	metilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
642.	metilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
643.	metilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
644.	metilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
645.	metilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
646.	metilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
647.	metilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
648.	metilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
649.	metilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
650.	metilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
651.	metilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
652.	metilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
653.	metilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
654.	metilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
655.	metilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
656.	metilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
657.	metilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
658.	metilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
659.	metilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
660.	metilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
661.	metilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
662.	metilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
663.	metilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
664.	metilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
665.	metilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
666.	metilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
667.	metilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
668.	metilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
669.	metilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
670.	metilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
671.	metilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
672.	metilo	4-furazan-3-il-fenilo
673.	metilo	4-(pirid-2-il)-fenilo
674.	metilo	4-(pirid-3-il)-fenilo
675.	metilo	4-(pirid-4-il)-fenilo
676.	metilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
677.	metilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
678.	metilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
679.	metilo	5-isopropiltiofen-2-ilo

(continuación)

No.	R1	Ar
680.	metilo	2-clorotiofen-5-ilo
681.	metilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
682.	metilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
683.	metilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
684.	metilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
685.	metilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
686.	metilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
687.	metilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
688.	metilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
689.	metilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
690.	metilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
691.	metilo	tiazol-2-ilo
692.	metilo	4-metiltiazol-2-ilo
693.	metilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
694.	metilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
695.	metilo	5-metiltiazol-2-ilo
696.	metilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
697.	metilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
698.	metilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
699.	metilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
700.	metilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
701.	metilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
702.	metilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
703.	metilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
704.	metilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
705.	metilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo

(continuación)

No.	R1	Ar
706.	metilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
707.	metilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
708.	metilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
709.	metilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
710.	metilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
711.	metilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
712.	metilo	3-bromo-2-cloropirid-5-ilo
713.	metilo	2-(4-morfolino)-pirid-5-ilo
714.	metilo	2-fenoxipirid-5-ilo
715.	metilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
716.	metilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
717.	metilo	8-quinolilo
718.	metilo	5-isoquinolilo
719.	metilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
720.	metilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
721.	metilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
722.	metilo	benzotiazol-6-ilo
723.	metilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
724.	metilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
725.	metilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
726.	metilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
727.	H	4-metilfenilo
728.	H	4-etilfenilo
729.	H	4-propilfenilo
730.	H	4-isopropilfenilo
731.	H	4-sec-butilfenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
732.	H	4-isobutilfenilo
733.	H	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
734.	H	4-vinilfenilo
735.	H	4-isopropenilfenilo
736.	H	4-fluorofenilo
737.	H	4-clorofenilo
738.	H	4-bromofenilo
739.	H	4-(fluorometil)fenilo
740.	H	3-(fluorometil)fenilo
741.	H	2-(fluorometil)fenilo
742.	H	4-(difluorometil)fenilo
743.	H	3-(difluorometil)fenilo
744.	H	2-(difluorometil)fenilo
745.	H	4-(trifluorometil)fenilo
746.	H	3-(trifluorometil)fenilo
747.	H	2-(trifluorometil)fenilo
748.	H	4-(1-fluoroetil)-fenilo
749.	H	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
750.	H	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
751.	H	4-(2-fluoroetil)-fenilo
752.	H	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
753.	H	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
754.	H	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
755.	H	4-(3-fluoropropil)-fenilo
756.	H	4-(2-fluoropropil)-fenilo
757.	H	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
758.	H	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
759.	H	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
760.	H	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
761.	H	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
762.	H	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
763.	H	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
764.	H	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
765.	H	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
766.	H	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
767.	H	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
768.	H	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
769.	H	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
770.	H	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
771.	H	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
772.	H	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
773.	H	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
774.	H	4-metoxifenilo
775.	H	4-etoxifenilo
776.	H	4-propoxifenilo
777.	H	4-isopropoxifenilo
778.	H	4-butoxifenilo
779.	H	4-(fluorometoxi)-fenilo
780.	H	4-(difluorometoxi)-fenilo
781.	H	4-(trifluorometoxi)-fenilo
782.	H	3-(trifluorometoxi)-fenilo
783.	H	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
784.	H	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
785.	H	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
786.	H	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
787.	H	4-ciclopropilfenilo
788.	H	4-ciclobutilfenilo
789.	H	4-ciclopentilfenilo
790.	H	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
791.	H	3,4-difluorofenilo
792.	H	4-bromo-3-fluorofenilo
793.	H	4-bromo-2-fluorofenilo
794.	H	4-bromo-2,5-difluorofenilo
795.	H	2-fluoro-4-isopropilfenilo
796.	H	3-fluoro-4-isopropilfenilo
797.	H	4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
798.	H	4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
799.	H	4-acetilfenilo
800.	H	4-carboxifenilo
801.	H	4-cianofenilo
802.	H	4-hidroxifenilo
803.	H	4-(O-bencil)-fenilo
804.	H	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
805.	H	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
806.	H	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
807.	H	4-(metilsulfanil)-fenilo
808.	H	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
809.	H	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
810.	H	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
811.	H	4-(metilsulfonil)-fenilo
812.	H	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
813.	H	4-(metoxiamino)-fenilo
814.	H	4-(etoxiamino)-fenilo
815.	H	4-(N-metilaminoxi)-fenilo
816.	H	4-(N,N-dimetilaminoxi)-fenilo
817.	H	4-(azetidin-1-il)-fenilo
818.	H	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
819.	H	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
820.	H	4-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
821.	H	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
822.	H	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
823.	H	4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo
824.	H	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
825.	H	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
826.	H	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
827.	H	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
828.	H	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
829.	H	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
830.	H	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
831.	H	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
832.	H	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
833.	H	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
834.	H	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
835.	H	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
836.	H	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
837.	H	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
838.	H	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
839.	H	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
840.	H	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
841.	H	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
842.	H	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
843.	H	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
844.	H	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
845.	H	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
846.	H	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
847.	H	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
848.	H	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
849.	H	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
850.	H	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
851.	H	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
852.	H	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
853.	H	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
854.	H	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
855.	H	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
856.	H	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
857.	H	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
858.	H	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
859.	H	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
860.	H	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
861.	H	4-(piperidin-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
862.	H	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
863.	H	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
864.	H	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
865.	H	4-(piperazin-1-il)-fenilo
866.	H	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
867.	H	4-(morfolin-4-il)-fenilo
868.	H	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
869.	H	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
870.	H	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
871.	H	4-(pirrol-1-il)-fenilo
872.	H	4-(pirrol-2-il)-fenilo
873.	H	4-(pirrol-3-il)-fenilo
874.	H	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
875.	H	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
876.	H	4-(furan-2-il)-fenilo
877.	H	4-(furan-3-il)-fenilo
878.	H	4-(tiofen-2-il)-fenilo
879.	H	4-(tiofen-3-il)-fenilo
880.	H	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
881.	H	4-(pirazol-1-il)-fenilo
882.	H	4-(pirazol-3-il)-fenilo
883.	H	4-(pirazol-4-il)-fenilo
884.	H	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
885.	H	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
886.	H	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
887.	H	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
888.	H	4-(imidazol-1-il)-fenilo
889.	H	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
890.	H	4-(oxazol-2-il)-fenilo
891.	H	4-(oxazol-4-il)-fenilo
892.	H	4-(oxazol-5-il)-fenilo
893.	H	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
894.	H	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
895.	H	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
896.	H	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
897.	H	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
898.	H	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
899.	H	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
900.	H	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
901.	H	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
902.	H	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
903.	H	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
904.	H	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
905.	H	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
906.	H	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
907.	H	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
908.	H	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
909.	H	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
910.	H	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
911.	H	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
912.	H	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
913.	H	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
914.	H	4-furazan-3-il-fenilo
915.	H	4-(pirid-2-il)-fenilo
916.	H	4-(pirid-3-il)-fenilo
917.	H	4-(pirid-4-il)-fenilo
918.	H	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
919.	H	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
920.	H	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
921.	H	5-isopropiltiofen-2-ilo
922.	H	2-clorotiofen-5-ilo
923.	H	2,5-diclorotiofen-4-ilo
924.	H	2,3-diclorotiofen-5-ilo
925.	H	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
926.	H	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
927.	H	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
928.	H	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
929.	H	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
930.	H	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
931.	H	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
932.	H	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
933.	H	tiazol-2-ilo
934.	H	4-metiltiazol-2-ilo
935.	H	4-isopropiltiazol-2-ilo
936.	H	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
937.	H	5-metiltiazol-2-ilo
938.	H	5-isopropiltiazol-2-ilo
939.	H	5-trifluorometiltiazol-2-ilo

(continuación)

No.	R1	Ar
940.	H	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
941.	H	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
942.	H	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
943.	H	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
944.	H	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
945.	H	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
946.	H	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
947.	H	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
948.	H	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
949.	H	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
950.	H	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
951.	H	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
952.	H	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
953.	H	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
954.	H	3-bromo-2-cloropirid-5-ilo
955.	H	2-(4-morfolino)-pirid-5-ilo
956.	H	2-fenoxipirid-5-ilo
957.	H	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
958.	H	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
959.	H	8-quinolilo
960.	H	5-isoquinolilo
961.	H	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
962.	H	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
963.	H	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
964.	H	benzotiazol-6-ilo
965.	H	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo

(continuación)

No.	R1	Ar
966.	H	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
967.	H	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
968.	H	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
969.	3-fluoropropilo	4-metilfenilo
970.	3-fluoropropilo	4-etilfenilo
971.	3-fluoropropilo	4-propilfenilo
972.	3-fluoropropilo	4-isopropilfenilo
973.	3-fluoropropilo	4-sec-butilfenilo
974.	3-fluoropropilo	4-isobutilfenilo
975.	3-fluoropropilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
976.	3-fluoropropilo	4-vinilfenilo
977.	3-fluoropropilo	4-isopropenilfenilo
978.	3-fluoropropilo	4-fluorofenilo
979.	3-fluoropropilo	4-clorofenilo
980.	3-fluoropropilo	4-bromofenilo
981.	3-fluoropropilo	4-(fluorometil)fenilo
982.	3-fluoropropilo	3-(fluorometil)fenilo
983.	3-fluoropropilo	2-(fluorometil)fenilo
984.	3-fluoropropilo	4-(difluorometil)fenilo
985.	3-fluoropropilo	3-(difluorometil)fenilo
986.	3-fluoropropilo	2-(difluorometil)fenilo
987.	3-fluoropropilo	4-(trifluorometil)fenilo
988.	3-fluoropropilo	3-(trifluorometil)fenilo
989.	3-fluoropropilo	2-(trifluorometil)fenilo
990.	3-fluoropropilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
991.	3-fluoropropilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
992.	3-fluoropropilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
993.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
994.	3-fluoropropilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
995.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
996.	3-fluoropropilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
997.	3-fluoropropilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
998.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
999.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
1000.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
1001.	3-fluoropropilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
1002.	3-fluoropropilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
1003.	3-fluoropropilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1004.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1005.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1006.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1007.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1008.	3-fluoropropilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1009.	3-fluoropropilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1010.	3-fluoropropilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1011.	3-fluoropropilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1012.	3-fluoropropilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1013.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
1014.	3-fluoropropilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
1015.	3-fluoropropilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
1016.	3-fluoropropilo	4-metoxifenilo
1017.	3-fluoropropilo	4-etoxifenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1018.	3-fluoropropilo	4-propoxifenilo
1019.	3-fluoropropilo	4-isopropoxifenilo
1020.	3-fluoropropilo	4-butoxifenilo
1021.	3-fluoropropilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
1022.	3-fluoropropilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
1023.	3-fluoropropilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
1024.	3-fluoropropilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
1025.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1026.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
1027.	3-fluoropropilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
1028.	3-fluoropropilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
1029.	3-fluoropropilo	4-ciclopropilfenilo
1030.	3-fluoropropilo	4-ciclobutilfenilo
1031.	3-fluoropropilo	4-ciclopentilfenilo
1032.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
1033.	3-fluoropropilo	3,4-difluorofenilo
1034.	3-fluoropropilo	4-bromo-3-fluorofenilo
1035.	3-fluoropropilo	4-bromo-2-fluorofenilo
1036.	3-fluoropropilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
1037.	3-fluoropropilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
1038.	3-fluoropropilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
1039.	3-fluoropropilo	4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
1040.	3-fluoropropilo	4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
1041.	3-fluoropropilo	4-acetilfenilo
1042.	3-fluoropropilo	4-carboxifenilo
1043.	3-fluoropropilo	4-cianofenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1044.	3-fluoropropilo	4-hidroxifenilo
1045.	3-fluoropropilo	4-(O-bencil)-fenilo
1046.	3-fluoropropilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
1047.	3-fluoropropilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
1048.	3-fluoropropilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
1049.	3-fluoropropilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
1050.	3-fluoropropilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
1051.	3-fluoropropilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
1052.	3-fluoropropilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
1053.	3-fluoropropilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
1054.	3-fluoropropilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
1055.	3-fluoropropilo	4-(metoxiamino)-fenilo
1056.	3-fluoropropilo	4-(etoxiamino)-fenilo
1057.	3-fluoropropilo	4-(N-metilaminoxi)-fenilo
1058.	3-fluoropropilo	4-(N,N-dimetilaminoxi)-fenilo
1059.	3-fluoropropilo	4-(azetidin-1-il)-fenilo
1060.	3-fluoropropilo	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1061.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1062.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1063.	3-fluoropropilo	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
1064.	3-fluoropropilo	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
1065.	3-fluoropropilo	4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo
1066.	3-fluoropropilo	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
1067.	3-fluoropropilo	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
1068.	3-fluoropropilo	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1069.	3-fluoropropilo	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1070.	3-fluoropropilo	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
1071.	3-fluoropropilo	4-((S)pirrolidin-3-il)-fenilo
1072.	3-fluoropropilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1073.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1074.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1075.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1076.	3-fluoropropilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1077.	3-fluoropropilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1078.	3-fluoropropilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1079.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1080.	3-fluoropropilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1081.	3-fluoropropilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1082.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1083.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1084.	3-fluoropropilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1085.	3-fluoropropilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1086.	3-fluoropropilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1087.	3-fluoropropilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1088.	3-fluoropropilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1089.	3-fluoropropilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1090.	3-fluoropropilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1091.	3-fluoropropilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1092.	3-fluoropropilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1093.	3-fluoropropilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1094.	3-fluoropropilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1095.	3-fluoropropilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1096.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1097.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1098.	3-fluoropropilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1099.	3-fluoropropilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1100.	3-fluoropropilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1101.	3-fluoropropilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
1102.	3-fluoropropilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
1103.	3-fluoropropilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
1104.	3-fluoropropilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1105.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1106.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1107.	3-fluoropropilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
1108.	3-fluoropropilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
1109.	3-fluoropropilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
1110.	3-fluoropropilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
1111.	3-fluoropropilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1112.	3-fluoropropilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1113.	3-fluoropropilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
1114.	3-fluoropropilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
1115.	3-fluoropropilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
1116.	3-fluoropropilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
1117.	3-fluoropropilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
1118.	3-fluoropropilo	4-(furan-2-il)-fenilo
1119.	3-fluoropropilo	4-(furan-3-il)-fenilo
1120.	3-fluoropropilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
1121.	3-fluoropropilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1122.	3-fluoropropilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
1123.	3-fluoropropilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
1124.	3-fluoropropilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
1125.	3-fluoropropilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
1126.	3-fluoropropilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1127.	3-fluoropropilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1128.	3-fluoropropilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
1129.	3-fluoropropilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
1130.	3-fluoropropilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
1131.	3-fluoropropilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
1132.	3-fluoropropilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
1133.	3-fluoropropilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
1134.	3-fluoropropilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
1135.	3-fluoropropilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
1136.	3-fluoropropilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
1137.	3-fluoropropilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
1138.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
1139.	3-fluoropropilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
1140.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
1141.	3-fluoropropilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1142.	3-fluoropropilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
1143.	3-fluoropropilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1144.	3-fluoropropilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1145.	3-fluoropropilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1146.	3-fluoropropilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1147.	3-fluoropropilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1148.	3-fluoropropilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1149.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
1150.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1151.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
1152.	3-fluoropropilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1153.	3-fluoropropilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
1154.	3-fluoropropilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
1155.	3-fluoropropilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1156.	3-fluoropropilo	4-furazan-3-il-fenilo
1157.	3-fluoropropilo	4-(pirid-2-il)-fenilo
1158.	3-fluoropropilo	4-(pirid-3-il)-fenilo
1159.	3-fluoropropilo	4-(pirid-4-il)-fenilo
1160.	3-fluoropropilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
1161.	3-fluoropropilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
1162.	3-fluoropropilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
1163.	3-fluoropropilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
1164.	3-fluoropropilo	2-clorotiofen-5-ilo
1165.	3-fluoropropilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
1166.	3-fluoropropilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
1167.	3-fluoropropilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
1168.	3-fluoropropilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
1169.	3-fluoropropilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
1170.	3-fluoropropilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
1171.	3-fluoropropilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
1172.	3-fluoropropilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
1173.	3-fluoropropilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1174.	3-fluoropropilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
1175.	3-fluoropropilo	tiazol-2-ilo
1176.	3-fluoropropilo	4-metiltiazol-2-ilo
1177.	3-fluoropropilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
1178.	3-fluoropropilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
1179.	3-fluoropropilo	5-metiltiazol-2-ilo
1180.	3-fluoropropilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
1181.	3-fluoropropilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
1182.	3-fluoropropilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
1183.	3-fluoropropilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
1184.	3-fluoropropilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1185.	3-fluoropropilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1186.	3-fluoropropilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1187.	3-fluoropropilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1188.	3-fluoropropilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1189.	3-fluoropropilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1190.	3-fluoropropilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1191.	3-fluoropropilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1192.	3-fluoropropilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1193.	3-fluoropropilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1194.	3-fluoropropilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1195.	3-fluoropropilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1196.	3-fluoropropilo	3-bromo-2-cloropirid-5-ilo
1197.	3-fluoropropilo	2-(4-morfolino)-pirid-5-ilo
1198.	3-fluoropropilo	2-fenoxipirid-5-ilo
1199.	3-fluoropropilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1200.	3-fluoropropilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
1201.	3-fluoropropilo	8-quinolilo
1202.	3-fluoropropilo	5-isoquinolilo
1203.	3-fluoropropilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
1204.	3-fluoropropilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
1205.	3-fluoropropilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
1206.	3-fluoropropilo	benzotiazol-6-ilo
1207.	3-fluoropropilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1208.	3-fluoropropilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1209.	3-fluoropropilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1210.	3-fluoropropilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
1211.	2-fluoroetilo	4-metilfenilo
1212.	2-fluoroetilo	4-etilfenilo
1213.	2-fluoroetilo	4-propilfenilo
1214.	2-fluoroetilo	4-isopropilfenilo
1215.	2-fluoroetilo	4-sec-butilfenilo
1216.	2-fluoroetilo	4-isobutilfenilo
1217.	2-fluoroetilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
1218.	2-fluoroetilo	4-vinilfenilo
1219.	2-fluoroetilo	4-isopropenilfenilo
1220.	2-fluoroetilo	4-fluorofenilo
1221.	2-fluoroetilo	4-clorofenilo
1222.	2-fluoroetilo	4-bromofenilo
1223.	2-fluoroetilo	4-(fluorometil)fenilo
1224.	2-fluoroetilo	3-(fluorometil)fenilo
1225.	2-fluoroetilo	2-(fluorometil)fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1226.	2-fluoroetilo	4-(difluorometil)fenilo
1227.	2-fluoroetilo	3-(difluorometil)fenilo
1228.	2-fluoroetilo	2-(difluorometil)fenilo
1229.	2-fluoroetilo	4-(trifluorometil)fenilo
1230.	2-fluoroetilo	3-(trifluorometil)fenilo
1231.	2-fluoroetilo	2-(trifluorometil)fenilo
1232.	2-fluoroetilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
1233.	2-fluoroetilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
1234.	2-fluoroetilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
1235.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
1236.	2-fluoroetilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
1237.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
1238.	2-fluoroetilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
1239.	2-fluoroetilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
1240.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
1241.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
1242.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
1243.	2-fluoroetilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
1244.	2-fluoroetilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
1245.	2-fluoroetilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1246.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1247.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1248.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1249.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1250.	2-fluoroetilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1251.	2-fluoroetilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1252.	2-fluoroetilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1253.	2-fluoroetilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1254.	2-fluoroetilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1255.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
1256.	2-fluoroetilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
1257.	2-fluoroetilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
1258.	2-fluoroetilo	4-metoxifenilo
1259.	2-fluoroetilo	4-etoxifenilo
1260.	2-fluoroetilo	4-propoxifenilo
1261.	2-fluoroetilo	4-isopropoxifenilo
1262.	2-fluoroetilo	4-butoxifenilo
1263.	2-fluoroetilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
1264.	2-fluoroetilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
1265.	2-fluoroetilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
1266.	2-fluoroetilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
1267.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1268.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
1269.	2-fluoroetilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
1270.	2-fluoroetilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
1271.	2-fluoroetilo	4-ciclopropilfenilo
1272.	2-fluoroetilo	4-ciclobutilfenilo
1273.	2-fluoroetilo	4-ciclopentilfenilo
1274.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
1275.	2-fluoroetilo	3,4-difluorofenilo
1276.	2-fluoroetilo	4-bromo-3-fluorofenilo
1277.	2-fluoroetilo	4-bromo-2-fluorofenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1278.	2-fluoroetilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
1279.	2-fluoroetilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
1280.	2-fluoroetilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
1281.	2-fluoroetilo	4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
1282.	2-fluoroetilo	4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
1283.	2-fluoroetilo	4-acetilfenilo
1284.	2-fluoroetilo	4-carboxifenilo
1285.	2-fluoroetilo	4-cianofenilo
1286.	2-fluoroetilo	4-hidroxifenilo
1287.	2-fluoroetilo	4-(O-bencil)-fenilo
1288.	2-fluoroetilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
1289.	2-fluoroetilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
1290.	2-fluoroetilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
1291.	2-fluoroetilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
1292.	2-fluoroetilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
1293.	2-fluoroetilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
1294.	2-fluoroetilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
1295.	2-fluoroetilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
1296.	2-fluoroetilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
1297.	2-fluoroetilo	4-(metoxiamino)-fenilo
1298.	2-fluoroetilo	4-(etoxiamino)-fenilo
1299.	2-fluoroetilo	4-(N-metilaminox)-fenilo
1300.	2-fluoroetilo	4-(N, N-dimetilaminox)-fenilo
1301.	2-fluoroetilo	4-(azetidin-1-il)-fenilo
1302.	2-fluoroetilo	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1303.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1304.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1305.	2-fluoroetilo	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
1306.	2-fluoroetilo	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
1307.	2-fluoroetilo	4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo
1308.	2-fluoroetilo	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
1309.	2-fluoroetilo	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
1310.	2-fluoroetilo	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1311.	2-fluoroetilo	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1312.	2-fluoroetilo	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
1313.	2-fluoroetilo	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1314.	2-fluoroetilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1315.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1316.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1317.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1318.	2-fluoroetilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1319.	2-fluoroetilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1320.	2-fluoroetilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1321.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1322.	2-fluoroetilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1323.	2-fluoroetilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1324.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1325.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1326.	2-fluoroetilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1327.	2-fluoroetilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1328.	2-fluoroetilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1329.	2-fluoroetilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1330.	2-fluoroetilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1331.	2-fluoroetilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1332.	2-fluoroetilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1333.	2-fluoroetilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1334.	2-fluoroetilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1335.	2-fluoroetilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1336.	2-fluoroetilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1337.	2-fluoroetilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1338.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1339.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1340.	2-fluoroetilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1341.	2-fluoroetilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1342.	2-fluoroetilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1343.	2-fluoroetilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
1344.	2-fluoroetilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
1345.	2-fluoroetilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
1346.	2-fluoroetilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1347.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1348.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1349.	2-fluoroetilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
1350.	2-fluoroetilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
1351.	2-fluoroetilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
1352.	2-fluoroetilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
1353.	2-fluoroetilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1354.	2-fluoroetilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1355.	2-fluoroetilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1356.	2-fluoroetilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
1357.	2-fluoroetilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
1358.	2-fluoroetilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
1359.	2-fluoroetilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
1360.	2-fluoroetilo	4-(furan-2-il)-fenilo
1361.	2-fluoroetilo	4-(furan-3-il)-fenilo
1362.	2-fluoroetilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
1363.	2-fluoroetilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
1364.	2-fluoroetilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
1365.	2-fluoroetilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
1366.	2-fluoroetilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
1367.	2-fluoroetilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
1368.	2-fluoroetilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1369.	2-fluoroetilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1370.	2-fluoroetilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
1371.	2-fluoroetilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
1372.	2-fluoroetilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
1373.	2-fluoroetilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
1374.	2-fluoroetilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
1375.	2-fluoroetilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
1376.	2-fluoroetilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
1377.	2-fluoroetilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
1378.	2-fluoroetilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
1379.	2-fluoroetilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
1380.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
1381.	2-fluoroetilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1382.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
1383.	2-fluoroetilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1384.	2-fluoroetilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
1385.	2-fluoroetilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1386.	2-fluoroetilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1387.	2-fluoroetilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1388.	2-fluoroetilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1389.	2-fluoroetilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1390.	2-fluoroetilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1391.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
1392.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1393.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
1394.	2-fluoroetilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1395.	2-fluoroetilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
1396.	2-fluoroetilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
1397.	2-fluoroetilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1398.	2-fluoroetilo	4-furazan-3-il-fenilo
1399.	2-fluoroetilo	4-(pirid-2-il)-fenilo
1400.	2-fluoroetilo	4-(pirid-3-il)-fenilo
1401.	2-fluoroetilo	4-(pirid-4-il)-fenilo
1402.	2-fluoroetilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
1403.	2-fluoroetilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
1404.	2-fluoroetilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
1405.	2-fluoroetilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
1406.	2-fluoroetilo	2-clorotiofen-5-ilo
1407.	2-fluoroetilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1408.	2-fluoroetilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
1409.	2-fluoroetilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
1410.	2-fluoroetilo	2-(fenilsulfonyl)-tiofen-5-ilo
1411.	2-fluoroetilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
1412.	2-fluoroetilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
1413.	2-fluoroetilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
1414.	2-fluoroetilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
1415.	2-fluoroetilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
1416.	2-fluoroetilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
1417.	2-fluoroetilo	tiazol-2-ilo
1418.	2-fluoroetilo	4-metiltiazol-2-ilo
1419.	2-fluoroetilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
1420.	2-fluoroetilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
1421.	2-fluoroetilo	5-metiltiazol-2-ilo
1422.	2-fluoroetilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
1423.	2-fluoroetilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
1424.	2-fluoroetilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
1425.	2-fluoroetilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
1426.	2-fluoroetilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1427.	2-fluoroetilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1428.	2-fluoroetilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1429.	2-fluoroetilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1430.	2-fluoroetilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1431.	2-fluoroetilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1432.	2-fluoroetilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1433.	2-fluoroetilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1434.	2-fluoroetilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1435.	2-fluoroetilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1436.	2-fluoroetilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1437.	2-fluoroetilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1438.	2-fluoroetilo	3-bromo-2-cloropirid-5-ilo
1439.	2-fluoroetilo	2-(4-morfolino)-pirid-5-ilo
1440.	2-fluoroetilo	2-fenoxipirid-5-ilo
1441.	2-fluoroetilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
1442.	2-fluoroetilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
1443.	2-fluoroetilo	8-quinolilo
1444.	2-fluoroetilo	5-isoquinolilo
1445.	2-fluoroetilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
1446.	2-fluoroetilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
1447.	2-fluoroetilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
1448.	2-fluoroetilo	benzotiazol-6-ilo
1449.	2-fluoroetilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1450.	2-fluoroetilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1451.	2-fluoroetilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1452.	2-fluoroetilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
1453.	ciclopropilmetilo	4-metilfenilo
1454.	ciclopropilmetilo	4-etilfenilo
1455.	ciclopropilmetilo	4-propilfenilo
1456.	ciclopropilmetilo	4-isopropilfenilo
1457.	ciclopropilmetilo	4-sec-butilfenilo
1458.	ciclopropilmetilo	4-isobutilfenilo
1459.	ciclopropilmetilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1460.	ciclopropilmetilo	4-vinilfenilo
1461.	ciclopropilmetilo	4-isopropenilfenilo
1462.	ciclopropilmetilo	4-fluorofenilo
1463.	ciclopropilmetilo	4-clorofenilo
1464.	ciclopropilmetilo	4-bromofenilo
1465.	ciclopropilmetilo	4-(fluorometil)fenilo
1466.	ciclopropilmetilo	3-(fluorometil)fenilo
1467.	ciclopropilmetilo	2-(fluorometil)fenilo
1468.	ciclopropilmetilo	4-(difluorometil)fenilo
1469.	ciclopropilmetilo	3-(difluorometil)fenilo
1470.	ciclopropilmetilo	2-(difluorometil)fenilo
1471.	ciclopropilmetilo	4-(trifluorometil)fenilo
1472.	ciclopropilmetilo	3-(trifluorometil)fenilo
1473.	ciclopropilmetilo	2-(trifluorometil)fenilo
1474.	ciclopropilmetilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
1475.	ciclopropilmetilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
1476.	ciclopropilmetilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
1477.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
1478.	ciclopropilmetilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
1479.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
1480.	ciclopropilmetilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
1481.	ciclopropilmetilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
1482.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
1483.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
1484.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
1485.	ciclopropilmetilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1486.	ciclopropilmetilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
1487.	ciclopropilmetilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1488.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1489.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1490.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1491.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1492.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1493.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1494.	ciclopropilmetilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1495.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1496.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1497.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
1498.	ciclopropilmetilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
1499.	ciclopropilmetilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
1500.	ciclopropilmetilo	4-metoxifenilo
1501.	ciclopropilmetilo	4-etoxifenilo
1502.	ciclopropilmetilo	4-propoxifenilo
1503.	ciclopropilmetilo	4-isopropoxifenilo
1504.	ciclopropilmetilo	4-butoxifenilo
1505.	ciclopropilmetilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
1506.	ciclopropilmetilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
1507.	ciclopropilmetilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
1508.	ciclopropilmetilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
1509.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1510.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
1511.	ciclopropilmetilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1512.	ciclopropilmetilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
1513.	ciclopropilmetilo	4-ciclopropilfenilo
1514.	ciclopropilmetilo	4-ciclobutilfenilo
1515.	ciclopropilmetilo	4-ciclopentilfenilo
1516.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
1517.	ciclopropilmetilo	3,4-difluorofenilo
1518.	ciclopropilmetilo	4-bromo-3-fluorofenilo
1519.	ciclopropilmetilo	4-bromo-2-fluorofenilo
1520.	ciclopropilmetilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
1521.	ciclopropilmetilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
1522.	ciclopropilmetilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
1523.	ciclopropilmetilo	4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
1524.	ciclopropilmetilo	4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
1525.	ciclopropilmetilo	4-acetilfenilo
1526.	ciclopropilmetilo	4-carboxifenilo
1527.	ciclopropilmetilo	4-cianofenilo
1528.	ciclopropilmetilo	4-hidroxifenilo
1529.	ciclopropilmetilo	4-(O-bencil)-fenilo
1530.	ciclopropilmetilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
1531.	ciclopropilmetilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
1532.	ciclopropilmetilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
1533.	ciclopropilmetilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
1534.	ciclopropilmetilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
1535.	ciclopropilmetilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
1536.	ciclopropilmetilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
1537.	ciclopropilmetilo	4-(metilsulfonil)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1538.	ciclopropilmetilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
1539.	ciclopropilmetilo	4-(metoxiamino)-fenilo
1540.	ciclopropilmetilo	4-(etoxiamino)-fenilo
1541.	ciclopropilmetilo	4-(N-metilaminoxi)-fenilo
1542.	ciclopropilmetilo	4-(N,N-dimetilaminoxi)-fenilo
1543.	ciclopropilmetilo	4-(azetidin-1-il)-fenilo
1544.	ciclopropilmetilo	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1545.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1546.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1547.	ciclopropilmetilo	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
1548.	ciclopropilmetilo	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
1549.	ciclopropilmetilo	4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo
1550.	ciclopropilmetilo	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
1551.	ciclopropilmetilo	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
1552.	ciclopropilmetilo	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1553.	ciclopropilmetilo	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1554.	ciclopropilmetilo	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
1555.	ciclopropilmetilo	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1556.	ciclopropilmetilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1557.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1558.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1559.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1560.	ciclopropilmetilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1561.	ciclopropilmetilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1562.	ciclopropilmetilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1563.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1564.	ciclopropilmetilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1565.	ciclopropilmetilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1566.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1567.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1568.	ciclopropilmetilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1569.	ciclopropilmetilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1570.	ciclopropilmetilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1571.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1572.	ciclopropilmetilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1573.	ciclopropilmetilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1574.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1575.	ciclopropilmetilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1576.	ciclopropilmetilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1577.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1578.	ciclopropilmetilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1579.	ciclopropilmetilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1580.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1581.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1582.	ciclopropilmetilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1583.	ciclopropilmetilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1584.	ciclopropilmetilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1585.	ciclopropilmetilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
1586.	ciclopropilmetilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
1587.	ciclopropilmetilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
1588.	ciclopropilmetilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1589.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1590.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1591.	ciclopropilmetilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
1592.	ciclopropilmetilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo .
1593.	ciclopropilmetilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
1594.	ciclopropilmetilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
1595.	ciclopropilmetilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1596.	ciclopropilmetilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1597.	ciclopropilmetilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
1598.	ciclopropilmetilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
1599.	ciclopropilmetilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
1600.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
1601.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
1602.	ciclopropilmetilo	4-(furan-2-il)-fenilo
1603.	ciclopropilmetilo	4-(furan-3-il)-fenilo
1604.	ciclopropilmetilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
1605.	ciclopropilmetilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
1606.	ciclopropilmetilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
1607.	ciclopropilmetilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
1608.	ciclopropilmetilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
1609.	ciclopropilmetilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
1610.	ciclopropilmetilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1611.	ciclopropilmetilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1612.	ciclopropilmetilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
1613.	ciclopropilmetilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
1614.	ciclopropilmetilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
1615.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1616.	ciclopropilmetilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
1617.	ciclopropilmetilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
1618.	ciclopropilmetilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
1619.	ciclopropilmetilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
1620.	ciclopropilmetilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
1621.	ciclopropilmetilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
1622.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
1623.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
1624.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
1625.	ciclopropilmetilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1626.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
1627.	ciclopropilmetilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1628.	ciclopropilmetilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1629.	ciclopropilmetilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1630.	ciclopropilmetilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1631.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1632.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1633.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
1634.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1635.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
1636.	ciclopropilmetilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1637.	ciclopropilmetilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
1638.	ciclopropilmetilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
1639.	ciclopropilmetilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1640.	ciclopropilmetilo	4-furazan-3-il-fenilo
1641.	ciclopropilmetilo	4-(pirid-2-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1642.	ciclopropilmetilo	4-(pirid-3-il)-fenilo
1643.	ciclopropilmetilo	4-(pirid-4-il)-fenilo
1644.	ciclopropilmetilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
1645.	ciclopropilmetilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
1646.	ciclopropilmetilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
1647.	ciclopropilmetilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
1648.	ciclopropilmetilo	2-clorotiofen-5-ilo
1649.	ciclopropilmetilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
1650.	ciclopropilmetilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
1651.	ciclopropilmetilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
1652.	ciclopropilmetilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
1653.	ciclopropilmetilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
1654.	ciclopropilmetilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
1655.	ciclopropilmetilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
1656.	ciclopropilmetilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
1657.	ciclopropilmetilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
1658.	ciclopropilmetilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
1659.	ciclopropilmetilo	tiazol-2-ilo
1660.	ciclopropilmetilo	4-metiltiazol-2-ilo
1661.	ciclopropilmetilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
1662.	ciclopropilmetilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
1663.	ciclopropilmetilo	5-metiltiazol-2-ilo
1664.	ciclopropilmetilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
1665.	ciclopropilmetilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
1666.	ciclopropilmetilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
1667.	ciclopropilmetilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1668.	ciclopropilmetilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1669.	ciclopropilmetilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1670.	ciclopropilmetilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1671.	ciclopropilmetilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1672.	ciclopropilmetilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1673.	ciclopropilmetilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1674.	ciclopropilmetilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1675.	ciclopropilmetilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1676.	ciclopropilmetilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1677.	ciclopropilmetilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1678.	ciclopropilmetilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1679.	ciclopropilmetilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1680.	ciclopropilmetilo	3-bromo-2-cloropirid-5-ilo
1681.	ciclopropilmetilo	2-(4-morfolino)-pirid-5-ilo
1682.	ciclopropilmetilo	2-fenoxipirid-5-ilo
1683.	ciclopropilmetilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
1684.	ciclopropilmetilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
1685.	ciclopropilmetilo	8-quinolilo
1686.	ciclopropilmetilo	5-isoquinolilo
1687.	ciclopropilmetilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilo
1688.	ciclopropilmetilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
1689.	ciclopropilmetilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
1690.	ciclopropilmetilo	benzotiazol-6-ilo
1691.	ciclopropilmetilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1692.	ciclopropilmetilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1693.	ciclopropilmetilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1694.	ciclopropilmetilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
1695.	alilo	4-metilfenilo
1696.	alilo	4-etilfenilo
1697.	alilo	4-propilfenilo
1698.	alilo	4-isopropilfenilo
1699.	alilo	4-sec-butilfenilo
1700.	alilo	4-isobutilfenilo
1701.	alilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
1702.	alilo	4-vinilfenilo
1703.	alilo	4-isopropenilfenilo
1704.	alilo	4-fluorofenilo
1705.	alilo	4-clorofenilo
1706.	alilo	4-bromofenilo
1707.	alilo	4-(fluorometil)fenilo
1708.	alilo	3-(fluorometil)fenilo
1709.	alilo	2-(fluorometil)fenilo
1710.	alilo	4-(difluorometil)fenilo
1711.	alilo	3-(difluorometil)fenilo
1712.	alilo	2-(difluorometil)fenilo
1713.	alilo	4-(trifluorometil)fenilo
1714.	alilo	3-(trifluorometil)fenilo
1715.	alilo	2-(trifluorometil)fenilo
1716.	alilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
1717.	alilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
1718.	alilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
1719.	alilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1720.	alilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
1721.	alilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
1722.	alilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
1723.	alilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
1724.	alilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
1725.	alilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
1726.	alilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
1727.	alilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
1728.	alilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
1729.	alilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1730.	alilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1731.	alilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1732.	alilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1733.	alilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1734.	alilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1735.	alilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1736.	alilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1737.	alilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1738.	alilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1739.	alilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
1740.	alilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
1741.	alilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
1742.	alilo	4-metoxifenilo
1743.	alilo	4-etoxifenilo
1744.	alilo	4-propoxifenilo
1745.	alilo	4-isopropoxifenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1746.	alilo	4-butoxifenilo
1747.	alilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
1748.	alilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
1749.	alilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
1750.	alilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
1751.	alilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1752.	alilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
1753.	alilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
1754.	alilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
1755.	alilo	4-ciclopropilfenilo
1756.	alilo	4-ciclobutilfenilo
1757.	alilo	4-ciclopentilfenilo
1758.	alilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
1759.	alilo	3,4-difluorofenilo
1760.	alilo	4-bromo-3-fluorofenilo
1761.	alilo	4-bromo-2-fluorofenilo
1762.	alilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
1763.	alilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
1764.	alilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
1765.	alilo	4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
1766.	alilo	4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
1767.	alilo	4-acetilfenilo
1768.	alilo	4-carboxifenilo
1769.	alilo	4-cianofenilo
1770.	alilo	4-hidroxifenilo
1771.	alilo	4-(O-bencil)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1772.	alilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
1773.	alilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
1774.	alilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
1775.	alilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
1776.	alilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
1777.	alilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
1778.	alilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
1779.	alilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
1780.	alilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
1781.	alilo	4-(metoxiamino)-fenilo
1782.	alilo	4-(etoxiamino)-fenilo
1783.	alilo	4-(N-metilaminoxi)-fenilo
1784.	alilo	4-(N,N-dimetilaminoxi)-fenilo
1785.	alilo	4-(azetidin-1-il)-fenilo
1786.	alilo	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1787.	alilo	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1788.	alilo	4-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1789.	alilo	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
1790.	alilo	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
1791.	alilo	4-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo
1792.	alilo	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
1793.	alilo	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
1794.	alilo	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1795.	alilo	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1796.	alilo	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
1797.	alilo	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1798.	alilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1799.	alilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1800.	alilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1801.	alilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1802.	alilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1803.	alilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1804.	alilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1805.	alilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1806.	alilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1807.	alilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1808.	alilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1809.	alilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1810.	alilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1811.	alilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1812.	alilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1813.	alilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1814.	alilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1815.	alilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1816.	alilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1817.	alilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1818.	alilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1819.	alilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1820.	alilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1821.	alilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1822.	alilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1823.	alilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1824.	alilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1825.	alilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1826.	alilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1827.	alilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
1828.	alilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
1829.	alilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
1830.	alilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1831.	alilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1832.	alilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1833.	alilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
1834.	alilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
1835.	alilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
1836.	alilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
1837.	alilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1838.	alilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1839.	alilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
1840.	alilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
1841.	alilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
1842.	alilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
1843.	alilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
1844.	alilo	4-(furan-2-il)-fenilo
1845.	alilo	4-(furan-3-il)-fenilo
1846.	alilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
1847.	alilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
1848.	alilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
1849.	alilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1850.	alilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
1851.	alilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
1852.	alilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1853.	alilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1854.	alilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
1855.	alilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
1856.	alilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
1857.	alilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
1858.	alilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
1859.	alilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
1860.	alilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
1861.	alilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
1862.	alilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
1863.	alilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
1864.	alilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
1865.	alilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
1866.	alilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
1867.	alilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1868.	alilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
1869.	alilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1870.	alilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1871.	alilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1872.	alilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1873.	alilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1874.	alilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1875.	alilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1876.	alilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1877.	alilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
1878.	alilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1879.	alilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
1880.	alilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
1881.	alilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1882.	alilo	4-furazan-3-il-fenilo
1883.	alilo	4-(pirid-2-il)-fenilo
1884.	alilo	4-(pirid-3-il)-fenilo
1885.	alilo	4-(pirid-4-il)-fenilo
1886.	alilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
1887.	alilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
1888.	alilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
1889.	alilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
1890.	alilo	2-clorotiofen-5-ilo
1891.	alilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
1892.	alilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
1893.	alilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
1894.	alilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
1895.	alilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
1896.	alilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
1897.	alilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
1898.	alilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
1899.	alilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
1900.	alilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
1901.	alilo	tiazol-2-ilo

(continuación)

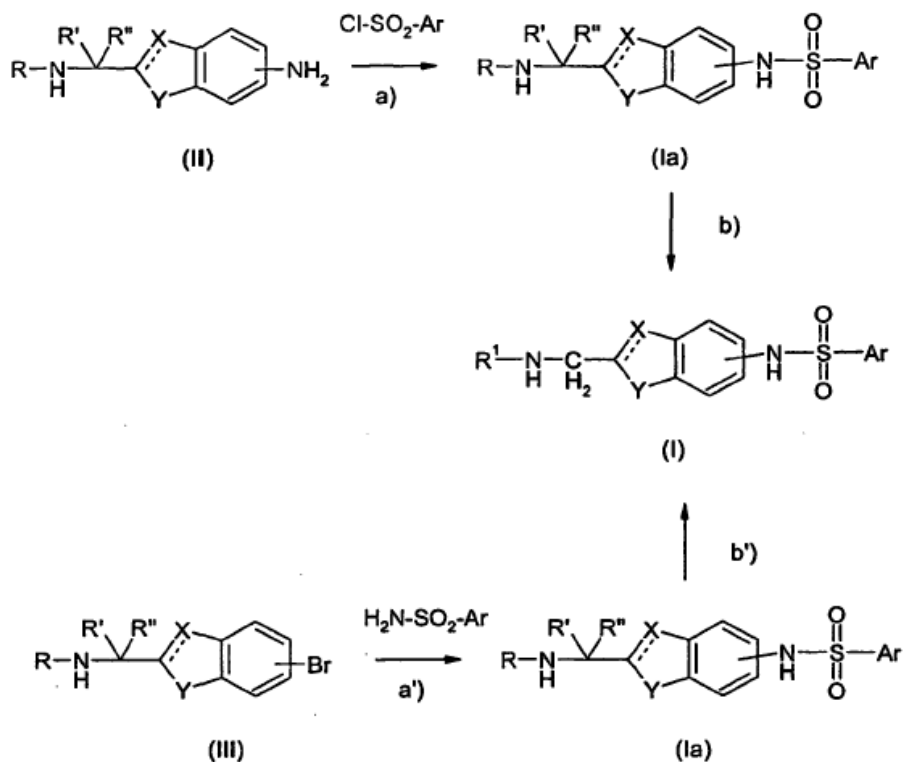
No.	R1	Ar
1902.	alilo	4-metiltiazol-2-ilo
1903.	alilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
1904.	alilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
1905.	alilo	5-metiltiazol-2-ilo
1906.	alilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
1907.	alilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
1908.	alilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
1909.	alilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
1910.	alilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1911.	alilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1912.	alilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1913.	alilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1914.	alilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1915.	alilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1916.	alilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1917.	alilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1918.	alilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1919.	alilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1920.	alilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1921.	alilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1922.	alilo	3-bromo-2-cloropirid-5-ilo
1923.	alilo	2-(4-morfolino)-pirid-5-ilo
1924.	alilo	2-fenoxipirid-5-ilo
1925.	alilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
1926.	alilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
1927.	alilo	8-quinolilo

(continuación)

No.	R1	Ar
1928.	alilo	5-isoquinolilo
1929.	alilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
1930.	alilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
1931.	alilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
1932.	alilo	benzotiazol-6-ilo
1933.	alilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1934.	alilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1935.	alilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1936.	alilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
1937.	alilo	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazolilo

5 Los compuestos de la fórmula I donde E es NH y R1a es hidrógeno se pueden preparar mediante analogía con los métodos que son bien conocidos en la técnica, por ejemplo de las solicitudes de patente internacional citadas en la parte introductoria. Un método preferido para la preparación de los compuestos I se bosqueja en el Esquema 1:

Esquema 1



en el Esquema 1, R^1 , X, Y y Ar tienen los significados dados anteriormente. R' y R'' son ambos hidrógeno o junto con el átomo de carbono forman un grupo carbonilo. R tiene uno de los significados para R^1 o puede ser un grupo amino protegido PG tal como bencilo o terc-butoxicarbonilo. Otros grupos de protección amino adecuados se describen, por ejemplo, en P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme-Verlag, Stuttgart 2000, Chapter 6.

- 5 En la etapa a) del esquema 1, el compuesto II se hace reaccionar con un arilsulfonilcloruro $Cl-SO_2-Ar$, preferiblemente en la presencia de una base, de acuerdo con procedimientos estándar en la técnica. La reacción representada en el Esquema 1 etapa a) tiene lugar bajo las condiciones de reacción que son habituales para preparar compuestos de arilsulfonamida o ésteres arilsulfónicos, respectivamente, y que se describen, por ejemplo, en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd edición, John Wiley & Sons, New York, 1985 p 444 y la bibliografía citada allí, *European J. Org. Chem.* 2002 (13), pp. 2094-2108, *Tetrahedron* 2001, 57 (27) pp. 5885-5895, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2000, 10(8), pp. 835-838 y *Synthesis* 2000 (1), pp. 103-108. La reacción tiene lugar de forma habitual en un disolvente inerte, por ejemplo en un éter, tal como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de terc-butil metilo 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 disolventes mencionados anteriormente. La reacción de II con $Cl-SO_2-Ar$ se lleva a cabo habitualmente en la presencia de una base auxiliar. Las bases adecuadas son bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o hidrógeno carbonato de sodio o hidrógeno carbonato de potasio, y bases orgánicas, por ejemplo trialkilaminas, tales como trietilamina, o piridina compuestos, tales como piridina, lutidina y similares. Los últimos compuestos pueden servir al mismo tiempo como disolventes. La base auxiliar se emplea habitualmente en por lo menos cantidades equimolares, con base en el compuesto amina II.

El compuesto la obtenido, corresponde al compuesto I, si R' y R'' son ambos hidrógeno y R es R^1 . Si R' y R'' representan un grupo carbonilo, este grupo se reducirá en la etapa b) del esquema 1 mediante analogía con métodos conocidos, por ejemplo mediante reducción con borano, borano-dimetilsulfuro o mediante un hidruro complejo tal como aluminiohidruro de litio.

- 25 Si R es un grupo protector amino PG, este grupo se puede dividir mediante métodos estándar para obtener la amina primaria (ver P. Kocienski, *Protecting Groups*, loc. cit.). Esta amina primaria se puede hacer reaccionar en el sentido de una alquilación, con un compuesto R^1-X . En este compuesto, R^1 es alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_4 , alquenilo C_3-C_4 , alquilo C_1-C_4 fluorado, cicloalquilo C_3-C_4 fluorado, alquenilo C_3-C_4 fluorado, y X es un grupo saliente nucleófilamente desplazable, por ejemplo halógeno, trifluoroacetato, alkylsulfonato, arilsulfonato, sulfato de alquilo y similares. Las condiciones de reacción que se requieren para la alquilación se han descrito de forma adecuada, por ejemplo en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett.* 2002, 12(7), pp. 2443-2446 y también 2002, 12(5), pp. 1917-1919.

- En el caso de R^1 en la fórmula I es hidrógeno, el compuesto I o la también se puede hacer reaccionar con un haluro de acilo para obtener un compuesto de la fórmula I en donde R^1 es alkylcarbonilo C_1-C_3 . el grupo carbonilo en estos compuestos se puede reducir con diborano para obtener compuestos de la fórmula general I, en donde R^1 es alquilo C_2-C_4 . El grupo carbonilo también se puede hacer reaccionar con un agente de fluorización para obtener un compuesto I en donde R^1 es 1,1-difluoroalquilo. La acilación y reducción se pueden alcanzar mediante métodos estándar, que se discuten en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed. J. Wiley & Sons, New York 1985, p.370 y 373 (acilación) y p. 1099 f. y en la bibliografía citada en esta publicación (con respecto a la acilación, ver también *Synth. Commun.* 1986, 16, p. 267, y con respecto a la reducción, ver también *J. Heterocycl. Chem.* 1979, 16, p. 1525).

- La introducción del alquilo C_2-C_4 o alquilo C_2-C_4 fluorado como un radical R^1 en un compuesto de la fórmula I, en donde ambos R^1 y R^{1a} son hidrógeno, también se puede alcanzar, en el sentido de una afinación reductora, al hacer reaccionar I [$R^1 = R^{1a} = H$] con una cetona o aldehído adecuado en la presencia de un agente de reducción, por ejemplo en la presencia de un borohidruro tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. La persona experta es familiar con las condiciones de reacción que se requieren para una aminación reductora, por ejemplo de *Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett.* 2002, 12(5), pp. 795-798 y 12(7) pp. 1269-1273.

- Una persona experta apreciará, que un compuesto I, en donde R^1 es alquenilo se puede convertir en un compuesto en donde R^1 es alquilo o alquilo fluorado mediante hidrogenación o mediante adición de fluoruro de hidrógeno o mediante fluorinación con agentes de fluoración adecuados tales como XeF_2 o CoF_3 .

Una persona experta apreciará adicionalmente que un radical R^3 , que es diferente de hidrógeno, se puede introducir en cualquier compuesto I del esquema I o en una etapa temprana de la síntesis mediante una alquilación convencional.

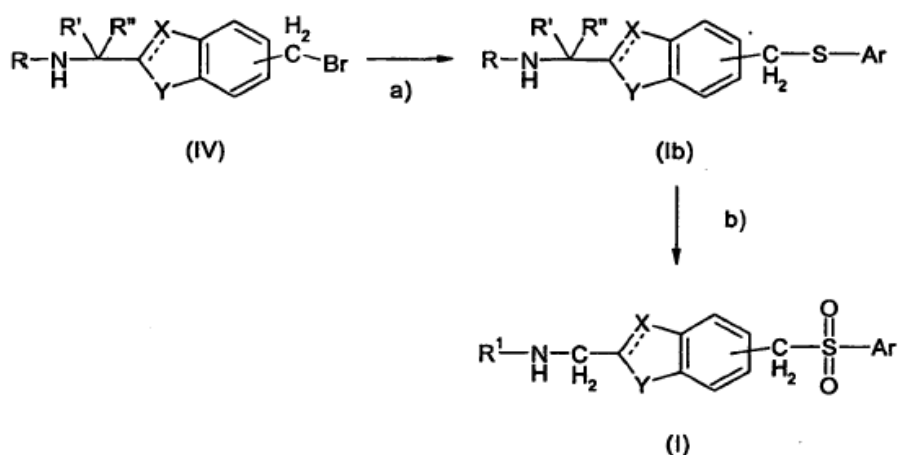
- 55 En la etapa a') del esquema 1, un compuesto bromo III se hace reaccionar con una arilsulfonilamida $Ar-SO_2-NH_2$ en la presencia de un compuesto de paladio (0) tal como tris (dibenilidenoacetona) dipaladio (0) en la presencia de una

tri(sustituida)fosfina, por ejemplo una triarilfosfina tal como trifenilfosfina o tritolilfosfina, tri(ciclo) alquilfosfina tal como tris-nbutilfosfina, tris (terc -butil)fosfina o tris (ciclohexil) fosfina, preferiblemente en la presencia de una base tal como hidruro de sodio de acuerdo con el método descrito en J. Org. Chem., 68 (1993) pp 8274-8276, y bosquejado adelante. Por lo cual un compuesto la que se obtienen se puede hacer reaccionar adicionalmente como se describió anteriormente.

Una persona experta también apreciará, que los métodos bosquejados en el Esquema 1, también se pueden aplicar en la síntesis de los compuestos I, en donde R^{1a} y R^2 o R^{1a} y R^{2a} juntos son $(CH_2)_n$ con n siendo 1, 2 o 3.

Los compuestos de la fórmula I donde E es CH_2 y R^{1a} es hidrógeno se pueden preparar mediante analogía con métodos que son bien conocidos en la técnica, por ejemplo a partir las solicitudes de patente internacional citadas en la parte introductoria. Un método preferido para la preparación de los compuestos I se bosqueja en el Esquema 2:

Esquema 2

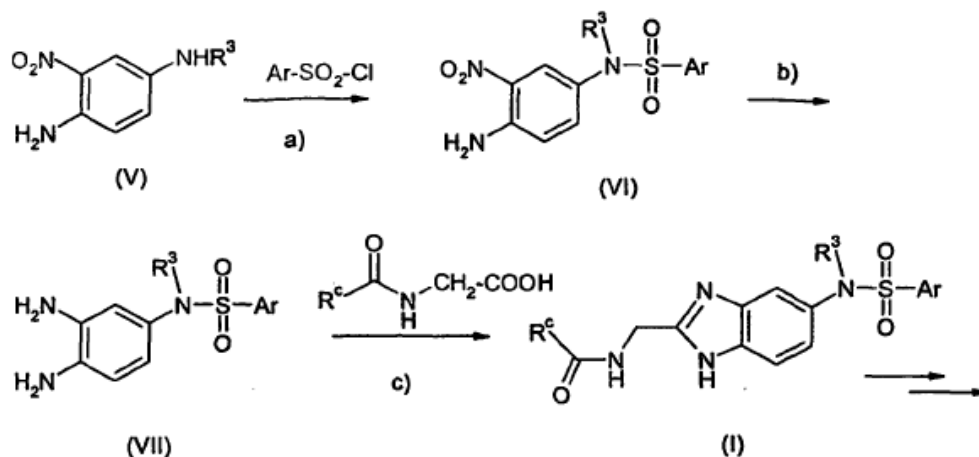


En el Esquema 2, R, R', R'', R^1 , Ar, X y Y tienen los significados dados anteriormente. De acuerdo con el esquema 2, el compuesto IV se hace reaccionar en la etapa a) con un compuesto mercapto HS-Ar en la presencia de una base, tal como hidruro de sodio o alcóxido de sodio o con una sal de metal alcalino del mismo produciendo de esta forma el compuesto tioéter Ib. El grupo funcional tioéter en el compuesto se oxida a un grupo funcional sulfona, por ejemplo mediante ozono (etapa b). Si R es un grupo protector, R se puede dividir, obteniendo de esta manera el compuesto I, en donde R^{1a} es H. Una persona experta entiende que I se puede transformar adicionalmente como se bosqueja para el esquema 1.

Una persona experta también apreciará, que los métodos bosquejados en el Esquema 2, también se pueden aplicar en la síntesis de los compuestos I, en donde R^{1a} y R^2 o R^{1a} y R^{2a} juntos son $(CH_2)_n$ con n siendo 1, 2 o 3.

Los compuestos de la fórmula I, en donde E es NR^3 , X es N y Y es NH también se pueden preparar mediante la secuencia de reacción mostrada en el Esquema 3.

Esquema 3



en el Esquema 3, R^3 y Ar tienen los significados dados anteriormente. R^c es alquilo C_1 - C_3 o alquilo C_1 - C_3 fluorado.

La etapa a) del esquema 3 se puede realizar de acuerdo con el método descrito para la etapa a) del esquema 1.

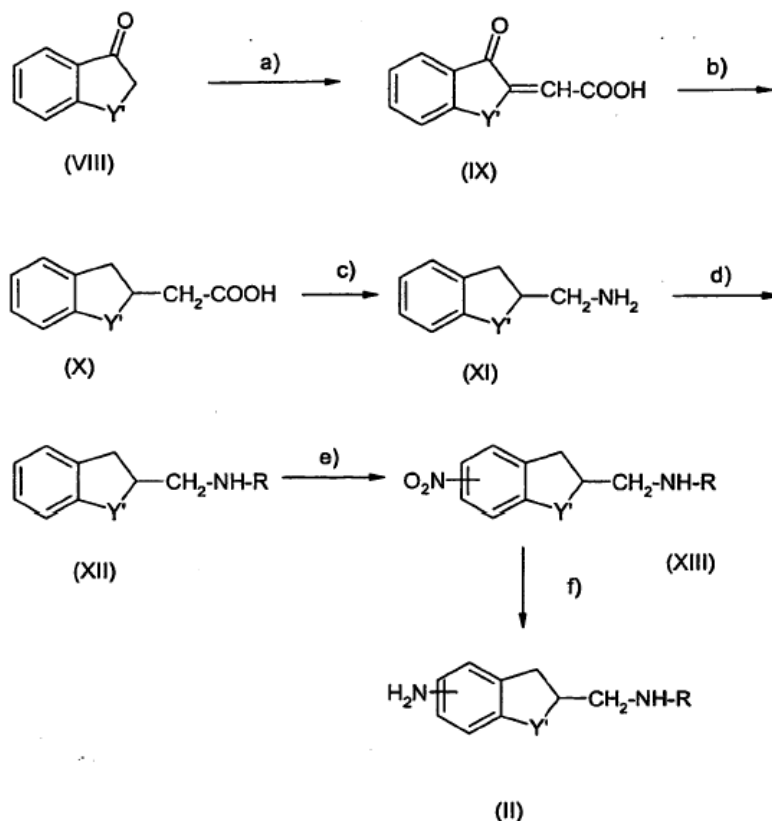
En la etapa b), el grupo nitro en VI se reduce al grupo NH_2 en VII. Las condiciones de reacción que se requieren para la etapa b) corresponden a las condiciones habituales para reducir grupos nitro aromáticos que tienen se han descrito extensamente en la bibliografía {ver, por ejemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed., J. Wiley & Sons, New- York, 1985, p. 1183 y la bibliografía citada en esta referencia). Se logra la reducción, por ejemplo, al hacer reaccionar el compuesto nitro VI con un metal tal como hierro, zinc o estaño bajo condiciones de reacción ácidas, es decir utilizando hidrógeno naciente, o utilizando un hidruro complejo tal como hidruro de aluminio litio o borohidruro de sodio, preferiblemente en la presencia de compuestos de metal de transición de níquel o cobalto tal como $NiCl_2(P(fenil)_3)_2$, o $CoCl_2$, (ver Ono et al. *Chem. Ind. (Londres)*, 1983 p.480), o utilizando $NaBH_2S_3$ (ver Lalancette et al. *Can. J. Chem.* 49, 1971, p. 2990), con esto es posible llevar a cabo estas reducciones, dependiendo del reactivo dado, en sustancia o en un disolvente o diluyente. Alternativamente, la reducción de VI a VII se puede llevar a cabo con hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo utilizando hidrógeno en la presencia de catalizadores con base 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, esto es posible, para el propósito de modificar la actividad, para utilizar coligandos habituales, por ejemplo compuestos de fosfina orgánicos, tales como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina o tri-n-butilfosfina o fosfitos. El catalizador se emplea habitualmente en cantidades de de 0.001 a 1 mol por mol del compuesto VI, 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 and Medicinal Chemistry Letters*, 2002, 12(15), pp. 1917-1919 y *J. Med. Chem.* 2002, 45(21), pp. 4679-4688. La reacción de VI con cloruro de estaño (II) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico inerte, preferiblemente un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol o butanol.

En la etapa c) el compuesto VII se hace reaccionar con un derivado acilado de glicina en la presencia de una carbodiimida tal como N'-(3-dimetilamino)propil-N'-etilcarbodiimida y opcionalmente un amortiguador orgánico tal como hidroxí-7-azabenzotriazol/ amina terciaria tal como diisopropiletilamina. De esta manera se obtiene un compuesto I, en donde R^1 es alquilcarbonilo C_1 - C_3 o alquilcarbonilo C_1 - C_3 fluorado. El grupo carbonilo en estos compuestos se puede reducir a un grupo funcional CH_2 ya sea con diborano, borano-dimetilsulfuro o hidruro de aluminio litio para obtener compuestos de la fórmula general I, en donde R es CH_2 -(opcionalmente alquilo C_1 - C_3 fluorado) (ver por ejemplo también *J. Heterocicl. Chem.* 1979, 16, p. 1525). El grupo carbonilo también se puede hacer reaccionar con un agente de fluorización para obtener un compuesto I en donde R^1 es 1,1-difluoroalquilo. También se puede dividir el grupo alquilcarbonilo C_1 - C_3 opcionalmente fluorado.

Los compuestos de la fórmula II, III, IV y V son conocidos en la técnica. Ellos también se pueden preparar mediante métodos estándar, por ejemplo mediante una secuencia de nitración /reducción (compuestos II), mediante brominación del núcleo aromático (compuestos III) o mediante brominación de la cadena lateral o mediante hidroximetilación seguido por intercambio de OH/bromo (compuestos IV). Cada uno de estos métodos puede aplicar grupos de protección adecuados.

Los compuestos de la fórmula II, en donde X-C(R)-Y forma un carbociclo saturado se pueden obtener mediante las secuencias de reacción mostradas en los siguientes esquemas 4 y 5:

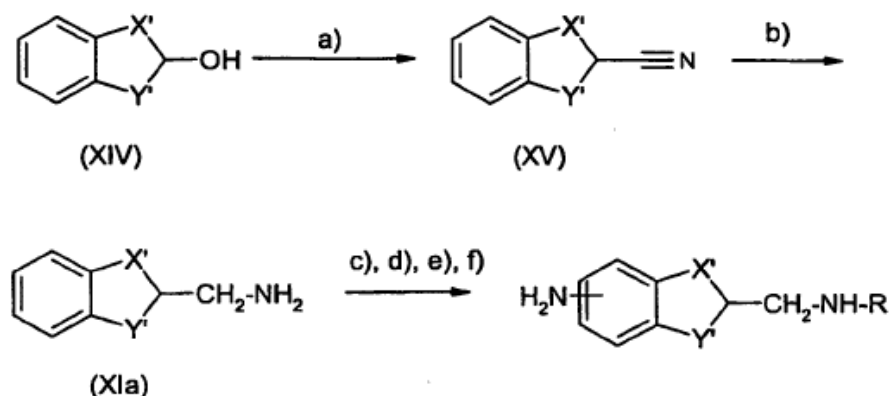
Esquema 4



En el Esquema 4 Y' es CH₂ o CH₂CH₂. R es alquilcarbonilo C₁-C₃ o un grupo de protección amino PG.

- 5 En la etapa a) una reacción en un crisol que involucra la adición de ácido glicólico a cetona VIII, con posterior deshidratación en la presencia de un ácido tal como ácido sulfúrico (J. Org. Chem. 1994, 37, 2071-2078), genera la cetona α,β- cetona insaturada IX de requisito. La hidrogenación catalítica concomitante del enlace doble y la reducción del grupo ceto en IX se puede realizar utilizando un catalizador tal como Pd-C (etapa b, J. Org. Chem. 1994, 37, 2071-2078). La conversión del ácido carboxílico X a la amina primaria may XI se puede lograr mediante reacción de DPPA en alcohol bencílico seguido por hidrogenación catalítica utilizando un catalizador tal como Pd-C (etapa c, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9(3), 401-406). En la etapa d, la amina XI se acila o protege o como se bosqueja para el esquema 1. La nitración (etapa e) y reducción posterior del grupo nitro (como se bosqueja para el esquema 2) produce la amina II deseada.
- 10

Esquema 5

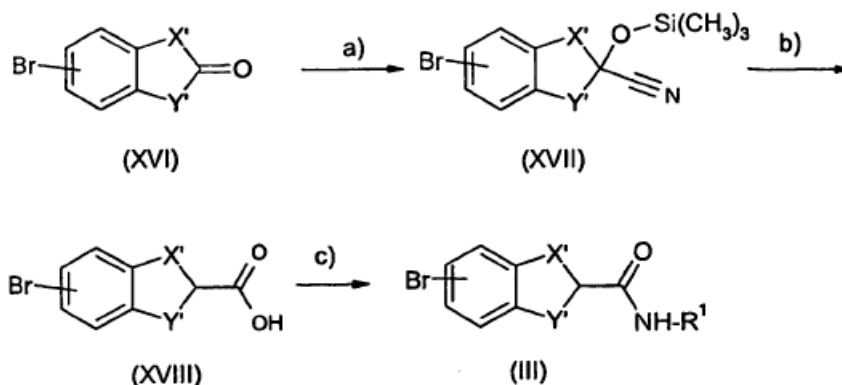


En el Esquema 5 X' está ausente, CH₂ o CH₂CH₂, Y' es CH₂, CH₂CH₂ o CH₂CH₂CH₂. R es alquilcarbonilo C₁-C₃ o un grupo de protección amino PG.

De acuerdo con el esquema 5, el compuesto XIV se convierte en el mesilato al hacer reaccionar XIV con mesilcloruro en la presencia de una amina terciaria tal como diisopropiletamina y opcionalmente un catalizador tal como dimetilaminofenol. El mesilato del XIV luego se hace reaccionar con un cianuro tal como cianuro de tetraetilamonio para obtener el compuesto nitrilo XV. El nitrilo XV luego se hidrogena por medios adecuados, por ejemplo mediante un hidruro complejo tal como aluminiohidruro de litio, produciendo de esta manera la amina primaria XIa, que se puede convertir en la amina II mediante analogía con el esquema 4.

Se pueden obtener los compuestos de la fórmula III, en donde X-C(R)-Y forma un carbociclo saturado mediante las secuencias de reacción mostradas en el siguiente esquema 6.

Esquema 6

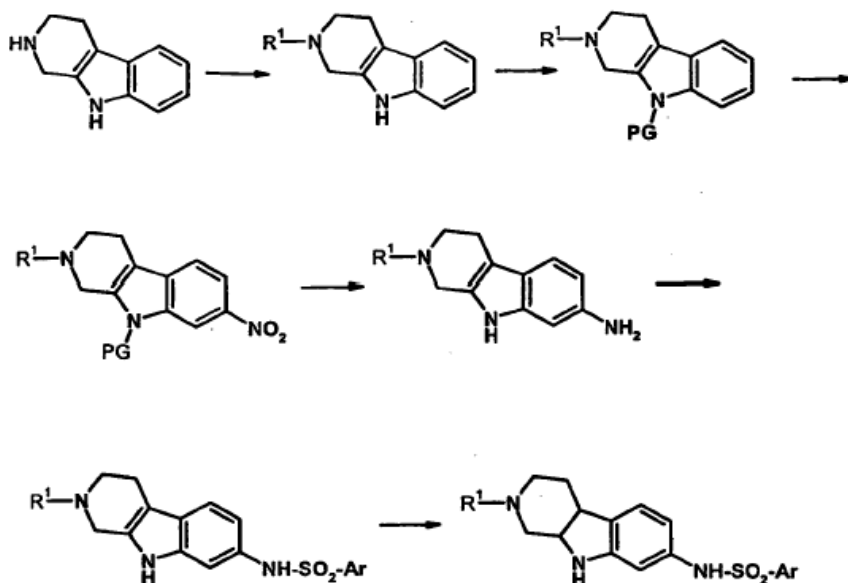


En el Esquema 6 X' está ausente, es decir un enlace sencillo, o CH₂ o CH₂CH₂, Y' es CH₂, CH₂CH₂ o CH₂CH₂CH₂. R¹ tiene los significados dados anteriormente.

En la etapa a) del esquema 6, la cetona XVI se hace reaccionar con trimetilsililcianuro en la presencia de un ácido Lewis débil tal como yoduro de zinc, en donde se obtiene el compuesto XVII. El Compuesto XVII luego se hace reaccionar con de estaño (II) en HCl metabólico, por lo cual se obtiene el ácido XVIII. El ácido luego se hace reaccionar con una amina R¹-NH₂ para obtener el compuesto III.

Un método adicional para los compuestos I, en donde E es NH se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7



En el Esquema 7, R¹ es diferente de hidrógeno. PG es un grupo protector, por ejemplo un grupo acetilo.

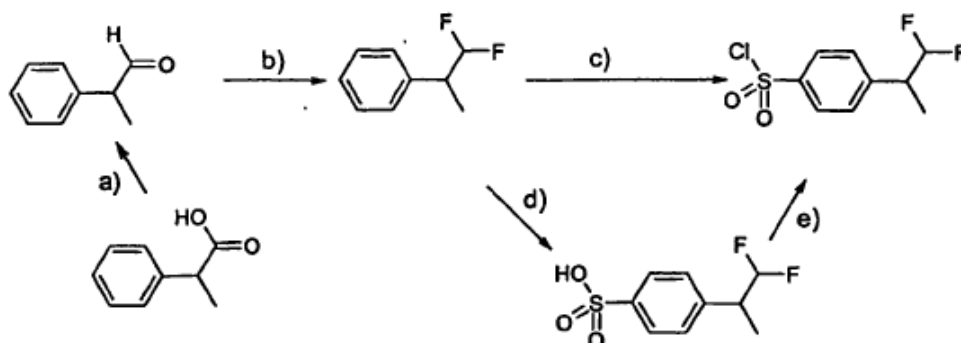
Partiendo de la triptolina disponible comercialmente (2,3,4,9-tetrahidro-1H- beta-carbolina), un radical R¹ se introduce ya sea por alquilación o acilación como se bosqueja para el esquema 1. Después de la protección de la indolita nitrógeno, se realiza una nitración de acuerdo con Synthetic Communications (2003), 33, 3707-3716. La separación de los isómeros obtenidos se puede realizar mediante cromatografía flash. La nitración y la reducción a la amina se puede lograr de acuerdo con el método descrito en Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry (1991), 11, 1729-1734 y en Taiwan Yixuehui Zazhi (1960), 59, 550-555. La amina luego se hace reaccionar con Ar-SO₂-Cl como se describe para esquema 1 y se puede hidrogenar el compuesto obtenido.

Si no se indica de otra manera, las reacciones anteriormente descritas generalmente se llevan a cabo en un disolvente a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente empleado. Alternativamente, la energía de activación que se requiera para la reacción se puede introducir en la mezcla de reacción utilizando microondas, algo que ha demostrado ser de valor, en particular, en el caso de las reacciones catalizadas mediante metales de transición (con respecto a reacciones utilizando microondas, ver Tetrahedron 2001, 57, p. 9199 ff. p. 9225 ff. y también, en una manera general, "Microwaves in Organic Synthesis", André Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002).

Los sulfonilcloruros Cl-SO₂-Ar están comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con métodos sintéticos estándar. Los sulfonilcloruros que contienen un radical fluorado R^a se pueden preparar mediante rutas sintéticas diferentes, por ejemplo al hacer reaccionar el precursor de hidroxilo o oxo adecuado (por ejemplo un compuesto Cl-SO₂Ar, que lleva un radical sustituido hidroxilo o oxo) con reactivos de fluorinación como DAST (dietilaminosulfurtrifluoruro), morfolina-DAST, trifloruro de desoxo-flúor (bis(2-metoxietil) aminosulfuro), reactivo Ishikawa's (N,N-dietil- (1,1,2,3,3,3- hexafluoropropil) amina; Journal of Fluorine Chemistry, 1989, 43, 371-377). De forma más convencional, el grupo hidroxilo de un compuesto aromático que lleva un radical hidroxilo sustituido pero no un grupo clorosulfonilo, se transforma en un grupo saliente que luego se reemplaza por un ión fluoruro (J. Org. Chem., 1994, 59, 2898-22901; Tetrahedron Letters, 1998, 7305-6; J. Org. Chem., 1998, 63, 9587-9589, Synthesis, 1987, 920-21)). La clorosulfonilación directa posterior con ácido clorosulfónico (Heterocycles, 2001, 55, 9, 1789-1803; J. Org. Chem., 2000, 65, 1399-1406) o un proceso de dos etapas preparando primero los derivados de ácido sulfónico que luego se transforman a los sulfonilcloruros con por ejemplo ácido clorosulfónico, pentacloruro de fósforo (Eur. J. Med. Chem., 2002, 36, 809-828) y similares, produce los sulfonilcloruros deseados (Tetrahedron Letters, 1991, 33, 50 7787-7788)). Los sulfonilcloruros también se pueden preparar mediante diazotización del precursor de amina adecuado Ar-NH₂ 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;); mediante oxidación de heteroaril-tioles HS-Ar adecuados o heteroaril-bencil- tioéteres C₆H₅-CH₂-S-Ar con cloro (Synthesis, 1998, 36-38; J. Am. Chem. Soc., 1950, 74, 4890-92;) directamente a los cloruros de sulfonilo correspondientes. Se conocen adicionalmente en la técnica o se pueden preparar mediante métodos estándar. Por ejemplo se pueden preparar mercapto- pirimidinas o pirimidinilbenciltioéter de acuerdo con la bibliografía (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; Síntesis, 1983, 641-645.

En los siguientes esquemas 8 a 10 se muestran varias rutas que son adecuadas para preparar los cloruros de bencenosulfonilo que llevan un radical propilo fluorado.

Esquema 8:

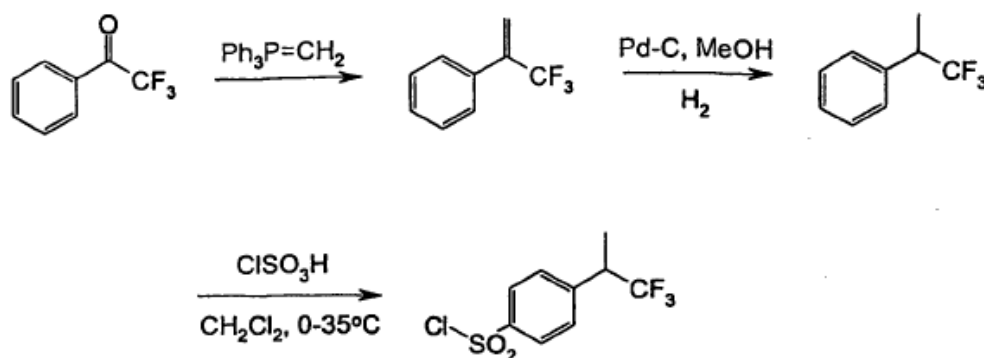


El cloruro de 4-(1,1-difluoropropan-2-il) benceno-1- sulfonilo intermedio se puede preparar a partir del ácido 2-fenilpropanoico disponible comercialmente. En la primera etapa a) el ácido 2-fenilpropanoico se convierte al éster de alquilo mediante ésterificación con un alcohol (por ejemplo metanol o etanol) bajo catálisis ácida (por ejemplo HCl,

SO₂Cl₂). El éster se puede reducir al 2-fenilo propanal correspondiente mediante un agente de reducción tal como DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio). El aldehído se convierte al derivado de 1,1-difluoro-2-propilo mediante reacción con un agente de fluorización adecuado como DAST (dietilaminosulfurtrifluoruro), morfolina-DAST, desoxofluor (trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre), reactivo Ishikawa (N, N-dietil-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropil) amina; Journal of Fluorine Chemistry, 1989, 43, 371-377) (etapa b). El 1,1-difluoro-2-fenilpropano así obtenido se puede convertir en cloruro de 4-(1,1-difluoro-2-propil) bencenosulfonilo mediante ya sea clorosulfonilación 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 de ácido sulfónico (etapa d) que luego se transforman a los sulfonilcloruros (etapa e) mediante reacción con por ejemplo ácido clorosulfónico, pentacloruro de fósforo (Eur. J. Med. Chem., 2002, 36, 809-828); a través de diazotización de precursores de amina adecuados con nitrito de sodio bajo condiciones ácidas y la reacción con azufre dióxido en ácido acético (J. Org. Chem., 1960, 25, 1824-26); la oxidación de los heteroaril-tioles adecuados o heteroaril-bencil-tioéteres con cloro (Synthesis, 1998, 36-38; J. Am. Chem. Soc., 1950, 74, 4890-92) directamente a los cloruros de sulfonilo correspondientes.

La síntesis mostrada en el Esquema 8 también se puede desarrollar utilizando ácido (R)-2-fenilpropánico y ácido (S)-2-fenilpropánico respectivamente para dar los cloruros de 4-(1,1-difluoropropan-2-il) benceno-1-sulfonilo quirales correspondientes.

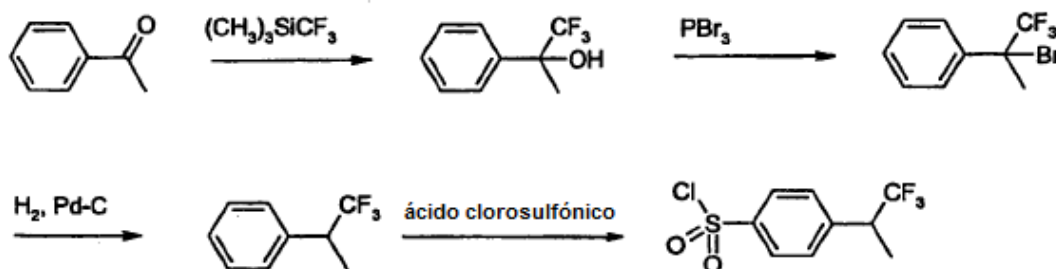
Esquema 9:



El cloruro de 4-(1,1,1-Trifluoropropan-2-il) benceno-1-sulfonilo intermedio se puede preparar a partir de la 2,2,2-trifluoro-1-feniletanona comercialmente disponible mediante una ruta sintética comostrada en el Esquema 9. La cetona se puede convertir al 3,3,3-trifluoro-2-fenilpropeno mediante una reacción Wittig con un iluso adecuado tal como metileno-trifenilfosfano (preparado mediante reacción de haluro de metiltrifenilfosfonio y una base adecuada tal como diisopropilamida litio o terc-butóxido de potasio) o de acuerdo con una reacción Horner-Emmons al hacer reaccionar la cetona con un fosfonato adecuado tal como metilfosfonato de dietilo y una base adecuada tal como diisopropilamida de litio o terc-butóxido de potasio. El 3,3,3-trifluoro-2-fenilpropeno así obtenido luego se puede reducir al alcano saturado mediante hidrogenación catalítica (eg Pd-C) seguido por conversión al cloruro de sulfonilo mediante los métodos descritos en el Esquema 8.

La síntesis del esquema 9 también se puede realizar utilizando un catalizador quiral para la hidrogenación de alqueno para permitir la preparación de los cloruros de 4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il) benceno-1-sulfonilo quirales correspondientes.

Esquema 10:



El cloruro de 4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il) benceno-1-sulfonilo también se puede preparar a partir de la 1-fenil-etanona comercialmente disponible mediante un procedimiento de cuatro etapas como se muestra en el Esquema

10. La cetona se puede convertir al hidroxilo trifluorometilo intermedio mediante reacción con trimetil- trifluorometil -silano (Journal of Organic Chemistry, 2000, 65, 8848-8856; Journal of Fluorine Chemistry, 2003, 122, 243-246) que luego se convierte al bromuro de trifluorometilo (Journal of the American Chemical Society, 1987, 109, 2435-4). La deshalogenación mediante hidrogenación catalítica (por ejemplo Pd-C) luego se puede seguir por conversión al cloruro de sulfonilo mediante los métodos discutidos anteriormente.

Ejemplos de disolventes que se pueden utilizar son éteres, tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de terc-butil metilo o tetrahidrofurano, disolvente polar aprótico, tal como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetoxietano, y acetonitrilo, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno, cetonas, tales como acetona o metil etil cetona, halohidrocarburos, tales como diclorometano, triclorometano y dicloroetano, ésteres, tales como acetato de etilo y butirato de metilo, ácido carboxílicos, tales como ácido acético o ácido propiónico, y alcoholes, tales como metanol, etanol, npropanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, 2-butanol y terc -butanol.

Si se desea, es posible para una base que está presente con el fin de neutralizar los protones que se liberan en las reacciones. Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio o hidrógeno carbonato de potasio, y, en adición, alcóxidos, tales como metóxido de sodio o etóxido de sodio, hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio, y también soms organometálicos, tales como compuestos de butilitio o compuestos de alquil- magnesio, o bases de nitrógeno orgánicas, tales como trietilamina o piridina. Los últimos compuestos pueden al mismo tiempo servir como disolventes.

El producto crudo se aísla en una forma adecuada, por ejemplo al filtrar, destilar el disolvente o extraer a partir de la mezcla de reacción, etc. Los compuestos resultantes se pueden purificar en una manera habitual, por ejemplo por medio de recristalización a partir de un disolvente, por medio de cromatografía o por medio de conversión en una sal de adición de ácido.

Las sales de adición de ácido se preparan en una manera habitual al mezclar la base libre con un ácido correspondiente, cuando sea apropiado en solución en un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol inferior, tal como metanol, etanol o propanol, un éter, tal como éter de terc- butil metilo o éter de diisopropilo, una cetona, tal como acetona o metil etil cetona, o un éster, tal como acetato de etilo.

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I son de forma sorprendente ligandos del receptor D₃ de dopamina altamente selectivos que, debido a su alta afinidad para otros receptores tales como receptores D₁, receptores D₄, receptores α 1-adrenérgicos y/o receptores α 2-adrenérgicos, receptores muscarinérgicos, receptores de histamina, receptores de opio y, en particular, receptores D₂ de dopamina, dan lugar a menos efectos secundarios que los de los neurolépticos clásicos, que son los antagonistas del receptor D₂. Un compuesto de la invención puede ser un agonista del receptor D₃ de dopamina, que incluye actividad agonística parcial, o un antagonista del receptor D₃ de dopamina, que incluye actividad antagonista parcial.

La alta afinidad de los compuestos de acuerdo con la invención para los receptores D₃ se refleja en constantes de unión del receptor in-vitro muy bajas (valores K_i(D₃)) de como una regla menor de 50 nM (nmol/l), preferiblemente de menos de 10 nM y, en particular de menos de 5 nM. El desplazamiento de [¹²⁵I]-yodosulprida se puede utilizar, por ejemplo, en estudios de unión específicos para determinar las afinidades de unión para los receptores D₃.

La selectividad de los compuestos de acuerdo con la invención, es decir la relación K_i(D₂)/K_i(D₃) de las constantes de unión del receptor, es como una regla para por lo menos 50, preferiblemente por lo menos 100, aún mejor por lo menos 150. El desplazamiento de [³H]SCH₂₃₃₉₀, [¹²⁵I] yodosulprida o [¹²⁵I] espiperona se puede utilizar, por ejemplo, para llevar a cabo estudios de unión del receptor en los receptores D₁, D₂ y D₄.

Debido a su perfil de unión, los compuestos se pueden utilizar para tratar enfermedades que responden a los ligandos de receptor D₃ de dopamina (o que son susceptibles a tratamiento con un ligando de receptor D₃ de dopamina, respectivamente), es decir ellos son efectivos para tratar aquellos trastornos o enfermedades médicas en la que ejercer una influencia sobre (modulación) los receptores D₃ de dopamina lleva a una mejora en el cuadro clínico o la enfermedad que se va a curar. Ejemplos de estas enfermedades son trastornos o enfermedades del sistema nervioso central.

Se entiende que los trastornos o enfermedades del sistema nervioso central significan trastornos que afectan la médula espinal y, en particular, el cerebro. Dentro del significado de la invención, el término "trastorno" denota alteraciones y/o anomalías que son como una regla con respecto a las afecciones patológicas o funciones y que pueden manifestarse en sí mismas en la forma de signos particulares, síntomas y/o insuficiencia. Mientras que el tratamiento de acuerdo con la invención se puede dirigir hacia trastornos individuales, es decir anomalías o afecciones patológicas, también es posible para varias anomalías, que se ligan causativamente a cada otra, para ser combinadas en patrones, es decir síndromes, que se pueden tratar de acuerdo con la invención.

Los trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la invención son, en particular, alteraciones siquiátricas y neurológicas. Estas alteraciones incluyen, en particular, alteraciones orgánicas, que incluyen alteraciones sintomáticas, tales como psicosis del tipo de reacción exógena aguda o psicosis concomitante por causas orgánicas o exógenas, por ejemplo, en asociación con alteraciones metabólicas, infecciones y endocrinopatologías; psicosis endógena, tales como esquizofrenia y esquizotipo y alteraciones delirantes; alteraciones afectivas, tales como depresiones, manía y/o condiciones maniaco-depresivas; y también formas mezcladas de las alteraciones descritas anteriormente; las alteraciones neuróticas y de somatomorfa y también las alteraciones en asociación con estrés; alteraciones disociativas, por ejemplo pérdida del conocimiento, obnubilación, doble conciencia y alteraciones; alteraciones en la atención y comportamiento de la vigilia/ sueño, tal como alteraciones de comportamiento y alteraciones emocionales cuyo inicio se encuentra en la niñez y la juventud, por ejemplo hiperreactividad en niños, déficit intelectual, en particular alteraciones de la atención (trastornos de déficit de atención), alteraciones de la memoria y alteraciones cognitivas, por ejemplo problemas de aprendizaje y memoria (función cognitiva deteriorada), demencia, narcolepsia y alteraciones del sueño, por ejemplo síndrome de las piernas inquietas; alteraciones del desarrollo; estados de ansiedad, delirio; alteraciones de la vida sexual, por ejemplo impotencia en el hombre; alteraciones de alimentación, por ejemplo anorexia o bulimia; adicción; y otras alteraciones siquiátricas no especificadas.

Los trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la invención también incluyen enfermedad de Parkinson y epilepsia y, en particular, las alteraciones afectivas relacionadas con estas

Las enfermedades por adicción incluyen trastornos síquicos y alteraciones del comportamiento que son originadas por el abuso de sustancias sicotrópicas, tales como productos farmacéuticos o narcóticos, y también otras enfermedades de adicción, tales como adicción al juego (trastornos de control impulsivos no clasificados en otra parte). Ejemplos de sustancias aditivas son: opioides (por ejemplo morfina, heroína y codeína), cocaína; nicotina; alcohol; sustancias que interactúan con el complejo de canal de cloruro GABA, sedantes, hipnóticos y tranquilizantes, por ejemplo benzodiazepinas; LSD; cannabinoides; estimulantes sicomotrices, tales como 3,4-metilenodioxil-N-metilanfetamina (éxtasis); anfetamina y sustancias similares a anfetamina tales como metilfenidato y otros estimulantes que incluyen cafeína. Las sustancias aditivas que vienen particularmente en consideración son opioides, cocaína, anfetamina o sustancias similares a anfetamina, nicotina y alcohol.

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 en sí mismos no poseen un efecto psicotrópico. Esto también se puede observar en una prueba utilizando ratas, que, después de haber sido administradas con los compuestos que se pueden utilizar de acuerdo con la invención, reducen su auto-administración de sustancias psicotrópicas, por ejemplo cocaína.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para tratar trastornos cuyas causas por lo menos se pueden atribuir parcialmente a un actividad anómala de los receptores D₃ de dopamina.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el tratamiento se dirige, en particular, hacia aquellos trastornos que se pueden influenciar, dentro del sentido de un tratamiento médico oportuno, por la unión de preferiblemente patrones de unión administrados de forma exógena (ligandos) a los receptores D₃ de dopamina.

Las enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la invención se caracterizan de forma frecuente mediante el desarrollo progresivo, es decir las afecciones anteriormente descritas cambian durante el curso del tiempo; como una regla, los incrementos de la severidad y las afecciones posiblemente se pueden fundir una en la otra u otras afecciones pueden aparecer adicionalmente a aquellas que ya existen.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar para tratar un gran número de signos, síntomas y/o insuficiencias que se relacionan con los trastornos del sistema nervioso central y, en particular, las afecciones anteriormente mencionadas. Estos signos, síntomas y/o insuficiencias incluyen, por ejemplo, un relación perturbada de la realizada, falta de visión y capacidad para cumplir con las normas sociales o las demandas hechas por la vida, cambios en el temperamento, cambios los deseos individuales, tales como el hambre, sueño, sed, etc., y en el estado de ánimo, alteraciones en la capacidad de observar y combinar, cambios en la personalidad, en particular, inestabilidad afectiva, alucinaciones, alteraciones del yo, distracción, ambivalencia, autismo, despersonalización y falsas percepciones, ideas delirantes, habla sibilante, falta de sinsinesia, marcha de paso corto, postura en flexión del tronco y las extremidades, temblores, inexpressividad facial, habla monótona, depresiones, apatía, espontaneidad y decisión impedida, pobre capacidad de asociación, ansiedad, agitación nerviosa, tartamudeo, fobia social, alteraciones de pánico, síntomas de abstinencia en asociación con la dependencia, síndromes maniformes, estados de excitación y confusión, disforia, síndromes discinéticos y trastornos de tics, por ejemplo, corea de Huntington y síndrome de Gilles-de-la- Tourette, síndromes de vértigo, por ejemplo, vértigo periférico posicional, rotacional y oscilatorio, melancolía, histeria, hipocondría y similares..

Dentro del significado de la invención, un tratamiento también incluye un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular como profilaxis de recaída o profilaxis de fase, así como también el tratamiento de signos, síntomas y/o insuficiencias crónicas o agudas. El tratamiento se puede orientar sintomáticamente, por ejemplo como la supresión de síntomas. Se puede efectuar durante un corto periodo, ser orientado durante el término medio o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo dentro del contexto del mantenimiento de la terapia.

Por lo tanto los compuestos de acuerdo con la invención son preferencialmente adecuados para tratar enfermedades del sistema nervioso central, en particular para tratar trastornos afectivos; alteraciones neuróticas, alteraciones por estrés y alteraciones somatomorfas y psicosis, y, en particular, para tratar esquizofrenia y depresión. Debido a su alta selectividad con respecto al receptor D₃, los compuestos I de acuerdo con la invención son también adecuados para tratar alteraciones de la función renal, en particular alteraciones de la función renal que son originadas por diabetes mellitus (ver WO 00/67847) y, especialmente, nefropatía diabética.

Dentro del contexto del tratamiento, el uso de acuerdo con la invención de los compuestos descritos involucran un método. En este método, se administra una cantidad efectiva de uno o más compuestos, como una regla formulada de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria al individuo que se trata, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, animal productor o animal doméstico. Si se indica tal un tratamiento, y en que forma se toma, depende del caso individual y se somete a evaluación médica (diagnóstico) que toma en consideración los signos, síntomas y/o insuficiencias que están presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o insuficiencias particulares, y otros factores.

Como una regla, el tratamiento se efectúa por medio de administración diaria única o repetida, cuando sea apropiado junto, o alternando, con otros compuestos activos o preparaciones que contienen compuestos activos de tal manera que una dosificación diaria de preferiblemente de aproximadamente 0.1 a 1000 mg/kg de peso corporal, en el caso de administración oral, o de aproximadamente 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal, en el caso de administración parenteral, se suministra a un individuo que se trata.

La invención también se relaciona con la producción de composiciones farmacéuticas para tratar un individuo, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, animal productor o animal doméstico. Así, los ligandos se administran habitualmente en la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable junto con por lo menos uno compuesto de acuerdo con la invención y, cuando sea apropiado, otros compuestos activos. Estas composiciones, por ejemplo se pueden administrar oralmente, rectalmente, transdérmicamente, subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente o intranasalmente.

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas son formas medicinales sólidas, tales como polvos, gránulos, comprimidos, en particular comprimidos de película, grageas, sachets, sellos, comprimidos recubiertos con azúcar, cápsulas, tales como cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda, supositorios o formas medicinales vaginales, formas medicinales semisólidas, tales como ungüentos, cremas, hidrogeles, pastas o yesos, y también formas medicinales líquidas, tales como soluciones, emulsiones, en particular emulsiones aceite en agua, suspensiones, por ejemplo lociones, preparaciones para inyección y preparaciones para infusión, y gotas para ojos y gotas para oídos. Los dispositivos de liberación implantados también se pueden utilizar para administrar inhibidores de acuerdo con la invención. En adición, 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.

Los excipientes adecuados se enumeran en las monografías médicas especializadas. Adicionalmente, las formulaciones pueden comprender portadores farmacéuticamente aceptables o sustancias auxiliares habituales, tales como deslizantes; agentes humectantes; agentes emulsificantes y de suspensión; conservantes; antioxidantes; anti-irritantes; agentes de quelación; auxiliares de recubrimiento; estabilizadores de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes enmascaradores del olor; correctores del sabor; resina; hidrocoloides; disolventes; solubilizantes; agentes de neutralización; aceleradores de difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes "recuperadores de grasa" y "saturadores de grasa"; materias primas para ungüentos, cremas o aceites; derivados de silicona; auxiliares de aspersión; estabilizadores; esterilizantes; bases para supositorio; auxiliares de comprimido, tales como aglutinantes, rellenos, deslizantes, desintegrantes recubrimientos; propulsores; agentes de secado; opacificantes; espesantes; ceras; plastificadores y aceites minerales blancos. Una formulación a este respecto se basa en el conocimiento de especialistas como se describe, por ejemplo, en Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4th edition, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención sin limitarla.

Los compuestos se caracterizan a través de RMN de protón en d_6 -dimetilsulfóxido o d-cloroformo, si no se indica lo contrario, en un instrumento de RMN de 400 MHz o 500 MHz (Bruker AVANCE), o mediante espectrometría de masa, generalmente registrada a través de HPLC-MS en un gradiente rápido sobre material C18 (modo de ionización por electrospray (ESI)), o punto de fusión.

- 5 Las propiedades espectrales de la resonancia nuclear magnética (RMN) se refieren a los cambios químicos (δ) expresados en partes por millón (ppm). El área relativa de los cambios en el espectro ^1H RMN spectrum corresponden al número de átomos de hidrógeno de un tipo funcional particular en la molécula. La naturaleza del cambio, con respecto a la multiplicidad, se indica como singulete (s), singulete amplio (s. br.), doblete (d), doblete amplio (d br.), triplete (t), triplete amplio (t br.), cuarteto (q), quinteto (quint.) y multiplete (m).

10 Ejemplos de preparación

I. Preparación de intermedios

a. Síntesis de cloruros de sulfonilo

a.1 cloruro de 4-((S)-2-Fluoro-1 -metil-etil)- bencenosulfonilo a.1.1 éster de (S)-2-fenil- propilo de ácido Tolueno-4-sulfónico

- 15 A una solución de 20 g de (S)- (-)-2-fenil -1-propanol en 240 mL de diclorometano se agrega en porciones 28 g de cloruro de p-toluenosulfonilo (146.8 mmol). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la fase orgánica se lava con 100 mL de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y el disolvente se evapora bajo presión reducida para producir 43 g del compuesto del título.

20 ^1H -RMN (CDCl_3 , 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).

a.1.2 ((S)-2-Fluoro-1 -metil-etil) -benceno

- 25 Se disuelven 9.62 g de éster de (S)-2-fenil- propilo de ácido Tolueno-4-sulfónico (33.13 mmol) en 80 mL de polietilenglicol 400. Se agregan 9.62 g de fluoruro de potasio (165.6 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 50° C durante 3 días y otros 2 días a 55-70° C. La reacción se trata con 150 mL de solución de cloruro de sodio acuosa saturada, se extrae tres veces con éter de dietilo, y las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El producto crudo se purifica a través de cromatografía de gel de sílice utilizando ciclohexano /acetato de etilo 15% como eluyente. Se aíslan 2.85 g del producto deseado, que contiene - 25% del producto secundario eliminado.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 7.2-7.4 (m, 5H), 4.3-4.6 (varios m, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.3 (m, 3H).

- 30 a.1.3 cloruro de 4-((S)-2-Fluoro-1 -metil-etil)- bencenosulfonilo

- 35 Se disuelven 3.5 g de ((S)-2-Fluoro-1 -metil-etil) -benceno (25.32 mmol) en 80 mL de diclorometano. A 0-5° C, 11.81 g de ácido clorosulfónico (101.31 mmol), disuelto en 20 mL de diclorometano, se agregan en forma de gotas. La mezcla de reacción se agita durante 30 min a temperatura ambiente y 2 h a 30° C. El disolvente se evapora. Se agregan 150 mL de éter de dietilo al residuo, se lava una vez con 150 mL de agua, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El producto crudo se purifica a través de cromatografía de gel de sílice con n-heptano -diclorometano (6:4) como eluyente para dar 1.5 g del compuesto del título.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 4.5 (dd, 2H), 3.25 (m, 1H), 1.4 (d, 3H).

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

- 40 a.2.1 éster de (R)-2-fenil-propilo de ácido tolueno-4-sulfónico

Siguiendo el procedimiento análogo para la Síntesis de éster de (S)-2-fenil- propilo de ácido Tolueno-4-sulfónico, pero utilizando (R)-2-fenil-1-propanol, se prepara el compuesto del título

a.2.2 ((R)-2-Fluoro-1 -metil-etil) -benceno

Se prepara el compuesto del título como se describió anteriormente para la Síntesis de ((S)-2-Fluoro-1 -metil-etil) - benceno, pero utilizando éster de (R)-2-fenilpropilo de ácido tolueno-4-sulfónico en lugar de éster de (S)-2-fenilpropilo de ácido Tolueno-4-sulfónico.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 7.2-7.4 (m, 5H), 4.3-4.6 (varios m, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.3 (m, 3H).

5 a.2.3 cloruro de 4-((R)-2-Fluoro-1 -metil-etil)- bencenosulfonilo

Se disuelven 1.3 g de ((R)-2-Fluoro-1 -metil-etil) -benceno (9.4 mmol) en 50 mL de diclorometano. A 0-5° C, 1.1 g de ácido clorosulfónico (9.4 mmol), disuelto en 10 mL de diclorometano, se agregan en forma de gotas. La mezcla de reacción se agita durante 20 min a 0-5° C y luego se agrega a una solución de 2.15 g de pentacloruro de fósforo disuelto en 40 mL de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 30 min a 0-5° C y 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se evapora, se agregan 100 mL de éter de dietilo, la mezcla se lava una vez con 150 mL de agua, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El producto crudo se purifica a través de cromatografía de gel de sílice con n-heptano -diclorometano (1:1) como eluyente para dar 0.261 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 4.5 (dd, 2H), 3.25 (m, 1H), 1.4 (d, 3H).

15 a.3 cloruro de 4-(2-Fluoro-1 -metil-etil)- bencenosulfonilo

Siguiendo los procedimientos análogos a aquellos utilizados para la preparación de cloruro de 4-((S)-2-Fluoro-1 -metil-etil)- bencenosulfonilo, pero partiendo con 2-fenil-1-propanol en la etapa a.3.1, se prepara el compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 4.5 (dd, 2H), 3.25 (m, 1H), 1.4 (d, 3H).

20 a.4 cloruro de 4-(2-Fluoro-1- fluorometil-etil) –bencenosulfonilo

a.4.1 (2-Fluoro-1- fluorometil-etil) -benceno

Se suspenden 4 g de ácido 3-fenilglutárico (19.21 mmol) en 350 mL de diclorometano. A temperatura ambiente, se agregan 6.5 g de difluoruro de xenón (38.42 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La fase orgánica se lava una vez con 975 mL de 6% hidrógeno carbonato de sodio acuoso, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y el disolvente se evapora. El residuo restante se destila en una temperatura de baño de 123° C a 21 mm para producir 0.78 g del compuesto del título que contiene - 50% de 4-(2-Fluoro-1 -metil-etil) - benceno.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 7.2-7.4 (m, 5H), 4.6-4.8 (dd, 4H), 3.3 (m, 1H).

a.4.2 Cloruro de 4-(2-Fluoro-1- fluorometil-etil) -bencenosulfonilo

30 Siguiendo los procedimientos análogos a aquellos utilizados para la preparación de cloruro de 4-((S)-2-Fluoro-1 -metil-etil)- bencenosulfonilo, pero utilizando 5 equivalentes. De ácido clorosulfónico, se obtienen 0,12 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 8.05 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.75 (dd, 4H), 3.4 (m, 1H).

a.5 cloruro de 4-(3,3,3-Trifluoropropil) -bencenosulfonilo

35 Se obtienen 2.9 g de (3,3,3-trifluoropropil) -benceno comercialmente disponible siguiendo el procedimiento utilizado para la Síntesis de cloruro de 4-((S)-2-Fluoro-1 -metil-etil)- bencenosulfonilo descrito anteriormente.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 3.0 (t, 2H), 2.45 (m, 2H).

a.6 cloruro de 4-(2,2,2-Trifluoroetil) -bencenosulfonilo

40 Se obtiene el producto de (2,2,2-trifluoroetil) -benceno comercialmente disponible siguiendo el procedimiento como se describe en J. Org. Chem., 1960, 25, 1824-26.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 8.05 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 3.5 (q, 2H).

a.7 cloruro de 4-(3-Fluoropropil) -bencenosulfonilo

a.7.1 (3-Fluoropropil) -benceno

5 Se disuelven 15.6 g de dietilaminosulfurtrifluoruro (DAST, 96.91 mmol) en 18 mL de diclorometano. Se agregan a 0-5° C, 12 g de 3-fenil-1- propanol (88.1 mmol) disuelto en 30 mL de diclorometano, en forma de gotas. La mezcla de reacción se agita durante 18 h, y, después de adición de 30 mL de diclorometano, se vierte en 100 mL de agua helada. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y el disolvente se evapora. El producto crudo se purifica mediante destilación en una temperatura de baño de 106° C a 20 mm para producir 7.4 g del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 7.1-7.3 (m, 5H), 4.4 (dt, 2H), 2.7 (m, 2H).2.0 (m, 2H).

10 a.7.2 cloruro de 4-(3-Fluoropropil) -bencenosulfonilo

15 Se disuelven 4.1 g de (3-fluoro-propil) -benceno (29.67 mmol) en 40 mL de diclorometano. Se agregan a 0-5° C, 6.91 g de ácido clorosulfónico (59.34 mmol), disuelto en 10 mL de diclorometano, en forma de gotas. La mezcla de reacción se agita durante 45 min a 0-5° C y luego se agrega a una solución de 6.8 g de pentacloruro de fósforo (32.63 mmol) disuelto en 50 mL de diclorometano. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a 5-10° C. El disolvente se evapora, se agrega 150 mL de éter de dietilo, se lava una vez con 150 mL de agua helada, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El producto crudo se purifica a través de cromatografía de gel de sílice con n-heptano -diclorometano (11:9) como eluyente para dar 5.5 g del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 7.95 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 4.5 (dt, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.05 (m, 2H).

20 a.8 cloruro de 4-(2,2-Difluoro- ciclopropil) -bencenosulfonilo

Se obtienen 2.07 g de (2,2-difluorociclopropil) -benceno comercialmente disponible siguiendo el procedimiento utilizado para la Síntesis de cloruro de (3-fluoropropil) -bencenosulfonilo con la excepción que solo se utilizan 1.1 equivalentes de pentacloruro de fósforo.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).

25 a.9 cloruro de 3-Bromo-4-trifluorometoxi-bencenosulfonilo

30 Se disuelven 2.0 g de 1-bromo-2-(trifluoro-metoxi) benceno (8.3 mmol) en 30 mL de diclorometano. Se agregan a 0-5° C, 1.06 g de ácido clorosulfónico (9.13 mmol), disuelto en 3 mL de diclorometano, en forma de gotas. La mezcla de reacción se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Se agregan 5.5 equivalentes adicionales de clorosulfónico en diclorometano para conducir la reacción hasta terminación. Siguiendo trabajo estándar y cromatografía de gel de sílice con n-heptano -diclorometano (6:4) como eluyente dan 2.19 g del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 8.3 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.5 (dd, 1H).

a.10 cloruro de 4-(2-Fluoroetil) -bencenosulfonilo

a.10.1 (2-Fluoroetil) -benceno

35 Se obtienen 6.8 g del compuesto del título de 2-fenil- etanol comercialmente disponible siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis de (3-fluoropropil) -benceno.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 7.1-7.3 (m, 5H), 4.6 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.9 (m, 1H).

a.10.2 cloruro de 4-(2- Fluoroetil) -bencenosulfonilo

Se obtienen 3.55 g siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis de cloruro de 4-((R)-2-Fluoro-1 -metil-etil)-bencenosulfonilo.

40 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 4.7 (dt, 2H), 3.05-3.2 (dt, 2H).

a.11 cloruro de 5-Propiltiofene-2-sulfonilo

Siguiendo los procedimientos análogos a aquellos utilizados para la preparación de cloruro de (3-fluoropropil) -bencenosulfonilo, pero utilizando solo 1 equivalente de pentacloruro de fósforo, se prepara el compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 7.7 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 2.9 (t, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.0 (t, 3H).

a.12 cloruro de 4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il) -bencenosulfonilo

5 a.12.1 1-Metil-4-fenil-1H-pirazol

Se disuelven 1 g de 2-fenilmalonaldehído (6.75 mmol) en 25 mL de etanol. Se agregan 0.36 mL de N-metil- hidrazina (6.75 mmol), la mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante 4 h, el disolvente se evapora bajo presión reducida para producir 1.09 g del producto.

ESI-MS: 159.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 7.75 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.2 (t, 1H), 3.9 (s, 3H)

a.12.2 cloruro de 4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il) -bencenosulfonilo

15 Se disuelven 0.5 g de 1-metil-4-fenil -1H- pirazol (3.16 mmol) en 20 ml de diclorometano. Se agregan a 0° C, 0.232 mL de ácido clorosulfónico y la mezcla de reacción se agita durante 1 h bajo enfriamiento con hielo. Se agregan 0.7 mL adicionales de ácido clorosulfónico, la mezcla se agita a 0° C durante 30 minutos y luego 90 minutos a 50° C. Las dos fases se separan y la capa inferior se coloca en hielo, se extrae dos veces con éter de dietilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y el disolvente se evapora bajo presión reducida para producir 0.496 g del producto.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 4.0 (s, 3H).

a.13 cloruro de 4-(1,1,1-Trifluoropropan -2-il) bencenosulfonilo y cloruro de 2-(1,1,1-trifluoropropan -2-il) bencenosulfonilo

20 Preparado a una escala de 14 g siguiendo el procedimiento bosquejado en el Esquema 7. El cloruro de 2-(1,1,1-trifluoropropan -2-il) bencenosulfonilo es un subproducto de la reacción.

Cloruro de 4-(1,1,1-Trifluoropropan -2-il) bencenosulfonilo:

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

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ [ppm] 7.62 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 3.81 (m, 1H), 1.42 (d, 3H).

25 cloruro de 2-(1,1,1-trifluoropropan -2-il) bencenosulfonilo:

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

a.14 cloruro de 4-(1,1-Difluoropropan-2-il) bencenosulfonilo y cloruro de 2-(1,1-Difluoropropan-2-il) benceno-1-sulfonilo

30 Preparados a una escala de 11 g siguiendo el procedimiento bosquejado en el Esquema 6. El cloruro de 2-(1,1-Difluoropropan-2-il) benceno- 1-sulfonilo es un subproducto de la reacción.

cloruro de 4-(1,1-Difluoropropan-2-il) bencenosulfonilo:

MS (ESI) m/z: 255.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): δ [ppm] 8.03 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 5.88 (dt, 1H), 3.34 (m, 1H), 1.47 (d, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d_6): δ [ppm] 146.43, 143.54, 129.77, 127.28, 117.06 (t), 43.76, 13.78.

35 cloruro de 2-(1,1-Difluoropropan-2-il) benceno-1-sulfonilo:

Aislado mediante cromatografía en escala de 110 mg.

MS (ESI) m/z: 255.0 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 8.15 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 5.99 (dt, 1H), 4.43 (m, 1H), 1.51 (d, 3H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 143.45, 138.63, 135.53, 130.93, 129.04, 128.17, 116.61 (t), 38.38, 13.68.

5 II. Preparación de los compuestos I

EJEMPLO 1

4-Isopropil-N- (2-propilaminometil-1H-indol-5-il) –bencenosulfonamida

1.1 ácido 5-Nitro- 1H-indol-2 - carboxílico

10 A una solución de etil-5-nitro-1H-indol-2-carboxilato (22.7 g, 96.83 mg) en etanol (EtOH) se agrega (150 ml) hidróxido de sodio (11.62 g, 290.5 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Durante este tiempo se forma un sólido marrón. Después de evaporación del disolvente bajo presión reducida el residuo se suspende en agua y se agrega HCl. El color del precipitado cambia de marrón a amarillo. Después de filtración el residuo se lava con agua y se seca en un horno de vacío a 50° C para dar el producto como un polvo marrón (19.53 g, 98%).

15 1.2 propilamida de ácido 5-Nitro- 1H-indol-2 - carboxílico

20 A una solución de ácido 5-Nitro- 1H-indol-2 - carboxílico (6.95 g, 33.7 mmol) en se agrega N,N- dimetilformamida (DMF)/ piridina (1/1, 150 ml) N,N'-carbonil -diimidazol (5.47 g, 33.71 mmol). La mezcla se agita a 80° C durante 1h. Se agrega a 0° C propilamina (9.96 g, 168.56 mmol). La mezcla se agita a 0° C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se diluye con agua (2 l). Después de adición de cloruro de sodio se precipita el producto. Después de filtración el residuo se lava con agua y pentano, y se seca en un horno de vacío a 50° C para dar el producto como un polvo amarillo.

MS (ESI) m/z: 248.05 [M+H]⁺

1.3 propilamida de ácido 5-Amino-1H-indol-2 -carboxílico

25 A una solución de propilamida de ácido 5-Nitro- 1H-indol-2 - carboxílico (2.94 g, 11.9 mmol) en EtOH (150 ml) se agrega una suspensión de paladio sobre carbón (10%, 1 g) en EtOH. La mezcla se hidrogena a presión atmosférica. Después de filtración y eliminación de los disolventes en vacío se obtiene el producto como un polvo amarillo (2.46 mg, 95%).

MS (ESI) m/z: 218.15 [M+H]⁺

1.4 propilamida de ácido 5-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino) -1H-indol-2 -carboxílico

30 A una solución de propilamida de ácido 5-Amino-1H-indol-2 -carboxílico (500 mg, 2.3 mmol) en piridina se agrega (20 ml) cloruro de 4- isopropil- bencenosulfonilo (500 mg, 2.3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Después de evaporación del disolvente el residuo se divide en partes entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado y se seca sobre MgSO₄. La solución filtrada se evapora para dar el producto como un polvo amarillo (910 mg, 98.8%).

35 MS (ESI) m/z: 400.01 [M+H]⁺

1.5 4-Isopropil-N- (2-propilaminometil -1H-indol-5-il) -bencenosulfonamida

40 A una suspensión de aluminiohidruro de litio (590 mg, 15.54 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (40 ml, se seca sobre Al₂O₃) a -5 a 0° C se agrega una solución de propilamida de ácido 5-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino) -1H-indol-2 - carboxílico (1.03 g, 2.59 mmol) en THF (10 ml). Después de completar la adición la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se calienta a reflujo durante 3 h. a 0° C luego se agregan THF y agua. La mezcla se seca con Na₂SO₄. La solución filtrada se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (tolueno: THF: metanol, 4:1:1 + 2.5% de trietilamina) para dar el producto como un polvo amarillo (240 mg, 24%).

MS (ESI) m/z: 386.1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 10.95 (bs, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.07-7.20 (m, 2H), 6.75-6.79 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.85-2.96 (m, 1H), 2.40-2.55 (m, 2H), 1.39-1.49 (m, 2H), 1.10-1.20 (m, 6H), 0.85 (t, 3H).

EJEMPLO 2

4-Isopropil-N- (2-propilaminometil -2,3-dihidro-1H- indol-5-il) -bencenosulfonamida x HCl

- 5 A 4-isopropil-N-(2-propilaminometil-1H-indol-5-il) -bencenosulfonamida (110 mg, 0.27 mmol) se agrega ácido trifluoroacético (TFA) (5 ml) a 0° C seguido al agregar gránulos de borohidruro de sodio (50 mg, 1.36 mmol). La temperatura durante la adición se mantiene por debajo de 10° C. Después de completar la adición la mezcla se agita durante 2 h a 0° C. La mezcla se agrega cuidadosamente a una solución acuosa saturada de NaHCO₃ enfriada con hielo. La capa acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre
- 10 MgSO₄, se filtran y el disolvente se evapora bajo presión reducida. A una solución del residuo en acetato de etilo/éter de dietilo se agrega una solución de HCl en éter de dietilo (1 M). El precipitado resultante se recolecta y se seca en vacío a 30° C para dar el producto como cristales púrpura (60 mg, 51%).

MS (ESI) m/z: 388.15 [M+H]⁺

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 9.61 (bs, 1H), 8.85 (bs, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.03-4.15 (m, 1H), 2.80-3.10 (m, 6H), 2.65-2.75 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.15-1.20 (m, 6H), 0.90 (t, 3H).

EJEMPLO 3

N-(2-Propilaminometil -1H-indol-5-il)-4-trifluorometoxi- bencenosulfonamida x ½ ácido fumárico

3.1 propilamida de ácido 5-(4-Trifluorometoxi- bencenosulfonilamino)-1H-indol-2 - carboxílico

- 20 A una solución de propilamida de ácido 5-Amino-1H-indol-2 -carboxílico (500 mg, 2.3 mmol) en piridina (20 ml) se agrega cloruro de 4- trifluorometoxi -bencenosulfonilo (600 mg, 2.3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Después de evaporación del disolvente el residuo se divide en partes entre acetato de etilo y acuoso saturado. La capa orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado y se seca sobre MgSO₄. La solución filtrada se evapora para dar el producto como un polvo amarillo (1.01 g, 99%).

MS (ESI) m/z: 442.0 [M+H]⁺

- 25 3.2 N-(2-Propilaminometil -indol-5-il)-4- trifluorometoxi-bencenosulfonamida x ½ de ácido fumárico

- A una suspensión de aluminiohidruro de litio (500 mg, 13.18 mmol) en THF (40 ml, secado sobre Al₂O₃) a -5 - 0° C se agrega una solución de propilamida de ácido 5-(4-Trifluorometoxi- bencenosulfonilamino)-1H-indol-2 - carboxílico (970 mg, 2.20 mmol) en THF (10 ml). Después de completar la adición la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se calienta a reflujo durante 3 h. a 0° C luego se agregan THF y agua. La mezcla se seca con Na₂SO₄.
- 30 La solución filtrada se evapora en vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (tolueno: THF: metanol, 4: 1:1, + 2.5% de trietilamina). A una solución del aceite obtenido en isopropanol se agrega ácido fumárico (254 mg, 2.19 mmol). El precipitado se recrystaliza a partir de etanol para dar el producto como un polvo amarillo (220 mg, 18%).

MS (ESI) m/z: 428.0 [M+H]⁺

- 35 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 7.78 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.70-6.80 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.53-2.60 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 2H), 0.86 (t, 3H).

EJEMPLO 4

N-(2-Propilaminometil-2,3- dihidro-1H-indol-5-il)-4-trifluorometoxi- bencenosulfonamida x HCl

- 40 Una solución de propilamida de ácido 5-(4-Trifluorometoxi- bencenosulfonilamino)-1H-indol-2 - carboxílico (960 mg, 2.18 mmol) en THF (25 ml) se calienta a reflujo y se agrega una solución de complejo borano-dimetilsulfuro (2M en THF, 19.6 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 10 h. a temperatura ambiente la mezcla se ajusta a pH = 1 al agregar una solución de HCl en etanol y se agita durante 15 min. Después de evaporación de los disolventes el residuo se divide en partes entre acetato de etilo y HCl (2M). A la capa acuosa separada se agrega amoníaco acuoso (pH = 9). Después de extracción con diclorometano la capa orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora.
- 45 una solución del residuo en éter de dietilo se agrega HCl en éter de dietilo (1 M). El precipitado resultante se

recolecta, se lava con éter de dietilo y se seca en vacío a 30° C para dar el producto como un polvo amarillo (160 mg, 16%).

MS (ESI) m/z: 430.15 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 9.90 (s, 1H), 9.05 (bs, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 2.70-3.15 (m, 6H), 1.60-1.70 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

EJEMPLO 5

4-Isopropil-N- (5-propilaminometil-5,6,7,8- tetrahidro-naftalen- 2-il) -bencenosulfonamida x HCl

5.1 5-Aminometil- 5,6,7,8-tetrahidro- naftalen-2-ilamina x 2 HCl

5-Aminometil -5,6,7,8-tetrahidro -naftalen-2-ilamina x 2 HCl se sintetiza de acuerdo con un protocolo sintético descrito en la EP325963 partiendo de N-(5-oxo-5,6,7,8 -tetrahidro- naftalen-2- il)- acetamida comercialmente disponible.

5.2 N-(6-Amino-1,2,3,4 -tetrahidro-naftalen-1 -ilmetil)-propionamida

Una solución de 5-aminometil- 5,6,7,8-tetrahidro- naftalen-2- ilamina x 2 HCl (500 mg, 2.01 mmol) en agua (90 ml) se ajusta a pH = 11.25 al agregar NaOH acuoso (0.5M). Luego se agrega anhídrido de ácido propiónico (290 mg, 2.21 mmol) lentamente mientras que se mantiene el pH en un rango de 11.2 a 11.3 al agregar simultáneamente NaOH acuoso (0.5M). Después de completar la adición la mezcla se ajusta a pH = 2.5 con HCl acuoso (1 N) y se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en agua, y se lava dos veces con acetato de etilo. Después de adición de amoníaco acuoso la capa acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Las capas de diclorometano combinadas se secan sobre MgSO₄, y se evaporan bajo presión reducida para dar el producto como una resina amarilla (320 mg, 68%).

MS (ESI) m/z: 233.15 [M+H]⁺

5.3 N-[6-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)- 1,2,3,4-tetrahidro- naftalen-1-ilmetil]- propionamida

A una solución de N-(6-amino-1,2,3,4- tetrahidro-naftalen-1 -ilmetil)- propionamida (290 mg, 1.26 mmol) en piridina (10 ml) a 0° C se agrega cloruro de 4-isopropil- bencenosulfonilo (280 mg, 1.26 mmol). La mezcla se agita a 0° C durante 1 h y 16 h a temperatura ambiente. Después de evaporación bajo presión reducida el residuo obtenido se divide en partes entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se lava dos veces con NaHCO₃ acuoso saturado, se seca sobre MgSO₄, se filtra y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto como una resina marrón (530 mg, 100%).

MS (ESI) m/z: 415.15 [M+H]⁺

5.4 4-Isopropil-N- (5-propilaminometil-5,6,7,8-tetrahidro- naftalen-2-il) -bencenosulfonamida x HCl

A una solución de N-[6-(4-isopropil- bencenosulfonilamino)- 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilmetil]- propionamida (510 mg, 1.23 mmol) en THF (20 ml) se agrega complejo de borano-dimetilsulfuro (2M en THF, 3.06 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 2h. Se agrega a temperatura ambiente HCl en etanol (2M) y la mezcla se agita durante 30 min. Después de evaporación bajo presión reducida el residuo se tritura con éter de dietilo. Después de filtración el residuo se lava con éter de dietilo y se seca en vacío para dar el producto como cristales amarillos (490 mg, 92%).

MS (ESI) m/z: 401.15 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 10.21 (s, 1H), 8.80 (bs, 1H), 8.60 (bs, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.80-3.20 (m, 6H), 2.52-2.61 (m, 2H), 1.55-1.90 (m, 6H), 1.15-1.29 (m, 6H), 0.90 (t, 3H).

EJEMPLO 6

4-Isopropil-N- (2-propilaminometil -1H-benzoimidazol-5-il) –bencenosulfonamida

6.1 N-(4-Amino-3-nitro-fenil) -4-isopropil- bencenosulfonamida

A una mezcla de 2-nitro-benceno -1,4-diamina (10 g, 65.30 mmol) y N,N- dimetilanilina (8.7 g, 71.83 mmol) en acetonitrilo (310 ml) a 0° C se agrega 4-isopropil- bencenosulfonilcloruro (13.85 g, 63.34 mmol) durante un periodo de 1 h. La mezcla se agita a 0° C durante 1 h y durante 16 h a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla en vacío el aceite obtenido se tritura con agua. El precipitado se recolecta, se lava con etanol y se seca en vacío para dar el producto como un polvo amarillo (11.76 g, 54%).

6.2 N-(3,4-Diamino-fenil) -4-isopropil- bencenosulfonamida x HCl

Se hidrogena una mezcla de N-(4-amino -3-nitro-fenil)-4- isopropil- bencenosulfonamida (5 g, 14.91 mmol) y paladio sobre carbón (10%, 500 mg) en etanol (100 ml) a presión atmosférica. Después de filtración la mezcla se concentra en vacío. El aceite de marrón se disuelve en diclorometano y se agrega una solución de HCl en isopropanol. El precipitado se recolecta y se seca en vacío para dar el producto como un polvo marrón (4.9 g, 87%).

6.3 N-[5-(4-Isopropil- bencenosulfonilamino)- 1H-benzoimidazol-2- ilmetil]- propionamida

A una solución de N-(3,4-diamino- fenil)-4-isopropil- bencenosulfonamida x HCl (500 mg, 1.32 mmol) en DMF (20 ml) a 0° C se agrega ácido propionilamino- acético (170 mg, 1.32 mmol) y 1-hidrox-7- azabenzotriazol (HOAt) (220 mg, 1.59 mmol). Después de agitar la mezcla a 0° C durante 15 min se agrega EDC (N-etil-N'-(3- dimetilaminopropil) - carbodiimida) (300 mg, 1.45 mmol). Se agrega DIPEA (diisopropiletilamina) (0.92 ml, 5.29 mmol) después de agitar otros 15 min a 0° C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se divide en partes entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado y la capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el disolvente se evapora bajo presión reducida. Una solución del aceite obtenido en ácido acético se calienta a 70° C durante 6h. Después de evaporación del disolvente en vacío el residuo se purifica mediante cromatografía en columna para dar el producto como un aceite amarillo (320 mg, 61 %).

6.4 4-Isopropil- N-(2-propilaminometil- 1H-benzoimidazol-5-il) -bencenosulfonamida

A una suspensión de aluminiohidruro de litio (180 mg, 4.79 mmol) en THF (5 ml, se seca sobre Al₂O₃) a -5 - 0° C se agrega una solución de N-[5-(4-isopropil -bencenosulfonilamino)- 1H-benzoimidazol-2- ilmetil]- propionamida (320 mg, 0.80 mmol) en THF (5 ml). Después de completar la adición la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se calienta a reflujo durante 2 h. a 0° C luego se agregan THF y agua. La mezcla se seca con Na₂SO₄. La solución filtrada se evapora en vacío y el residuo se purifica mediante HPLC preparativo (agua/5% de acetonitrilo/0.1% de ácido acético) para dar el producto como un aceite amarillo (10 mg, 3%).

MS (ESI) m/z: 387.25 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃): δ [ppm] 7.62 (d, 2H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.85-2.91 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.18-1.22 (m, 6H), 0.91 (t, 3H).

EJEMPLO 7

4-Isopropil-N- (2-propilaminometil- indan-5-il) –bencenosulfonamida

7.1 éster de indan-2-ilo ácido de metanosulfónico

Se agita 2-indanol (20.00 g, 149.5 mmol) y diisopropiletilamina (21.2 g, 164 mmol) en diclorometano (300 mL) a 0° C. Se agregan cloruro de metanosulfonilo (18.78 g, 164 mmol) y dimetilaminopiridina (1.80 g) simultáneamente y se continua la agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se evapora, se divide en partes entre acetato de etilo y agua, y se separa la fase orgánica. Esta se lava con NaHCO₃ (sat) y con ácido cítrico solución (5%) y se seca sobre MgSO₄. La solución filtrada se concentra y el sólido resultante se recrystaliza a partir de isopropanol-EtOH (3:1) para dar cristales blancuzcos (24.6 g, 78%).

MS (ESI) m/z: 230.1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 7.28 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.15 (m, 2H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 139.5 (s), 126.8 (d), 124.5 (d), 82.7 (d), 37.6 (t).

7.2 Indan-2 -carbonitrilo

Una mezcla de éster de indan-2-ilo ácido de metanosulfónico (18.65 g, 87.9 mmol) y cianuro de tetraetilamonio (15.10 g) en acetonitrilo (180 mL) se calienta a 55° C durante 5 horas, se enfría y se concentra. El residuo se divide

en partes entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separa. Esta se seca sobre MgSO_4 y la solución filtrada concentrada y luego se satura mediante cromatografía en columna (diclorometano: acetato de etilo, 6:1-1:1) para dar el producto como un sólido rojo (6.51 g, 52%).

MS (ESI) m/z: 144.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 7.28 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.17 (m, 2H).

7.3 Indan-2- il-metilamina

10 Se disuelve indan-2- carbonitrilo (1.60 g, 11.2 mmol) en éter de dietilo (50 mL) y LiAlH_4 (0.43 g, 11.3 mmol) se agrega en porciones a 0°C y la solución se agita durante unas 3 h adicionales a 5°C . La reacción se apaga mediante la adición secuencial de agua, solución de NaOH (10%) y agua. La fase orgánica se separa, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra para dar el compuesto del título como un aceite marrón claro (1.30 g, 79%).

MS (ESI) m/z: 148.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 7.18 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.52 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.40 (br s, 1H).

7.4 N-Indan-2-ilmetil-propionamida

15 Una solución de indan-2-il- metilamina (5.55 g, 37.7 mmol) y trietilamina (5.67 g, 56.0 mmol) en 100 mL THF se agita a 5°C y anhídrido propiónico (5.15 g, 39.6 mmol) se agrega en forma de gotas. Después de la mezcla se agita durante 18 h a temperatura ambiente, el disolvente se elimina y se agregan acetato de etilo / agua. La capa orgánica se lava con agua y se seca sobre MgSO_4 . El filtrado se concentra para dar un aceite marrón (8.79 g, 97%).

MS (ESI) m/z: 204.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 7.5 N-(5-Nitro- indan-2-ilmetil) -propionamida

Se disuelve N-Indan-2- ilmetil-propionamida (4.00 g, 19.7 mmol) en nitrometano (60 mL) y se agrega a una mezcla de H_2SO_4 concentrado (19 mL), ácido nítrico concentrado (1.4 mL) y agua (3.2 mL) se enfría a 5°C . Después de agitar durante 45 min, la solución de reacción se vierte en agua, se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se separa y se seca sobre MgSO_4 . La solución filtrada se concentra para dar un aceite marrón (4.67 g, 96%).

25 MS (ESI) m/z: 249.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

7.6 N-(5-Amino-indan-2-il) metilpropionamida

30 La mezcla de compuestos nitro (4.67 g, 18.8 mmol) se disuelve en metanol (MeOH) (250 mL) y se agrega cloruro de estaño (12.7 g, 56.3 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 3 h y luego se agrega una segunda porción de cloruro de estaño y se continúa el reflujo durante unas 3 h adicionales. La solución se concentra y el residuo se divide en partes entre acetato de etilo y NaOH (2M), y la fase orgánica se separa y se seca sobre MgSO_4 . La solución filtrada se concentra y el residuo se separa mediante HPLC preparativo (20-90% de MeOH) para dar los 2 isómeros amino. Se obtiene el producto como un aceite amarillo (0.97 g, 24 %).

MS (ESI) m/z: 219.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

35 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 7.75 (m, 1H), 6.76 (d, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 0.97 (t, 3H).

7.7 N-[5-(4-Isopropil- bencenosulfonilamino)-indan-2- ilmetil]- propionamida

40 Se disuelve N-(5-Amino- indan-2-ilmetil) -propionamida (0.93 g, 4.26 mmol) en piridina- diclorometano (1:2, 60 mL) y se enfría a 5°C . Se agrega cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo (0.98 g, 4.48 mmol) y la solución se agita a 5°C durante 3 h. La solución se evapora, se divide en partes entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separa y se seca sobre MgSO_4 . La solución filtrada se concentra para dar el producto como un aceite marrón (1.69 g, 99%).

MS (ESI) m/z: 401.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

7.8 4-Isopropil-N- (2-propilaminometil -indan-5-il) -bencenosulfonamida

- 5 Se disuelve N-[5-(4-Isopropil -bencenosulfonilamino)- indan-2-ilmetil]- propionamida (0.50 g, 1.25 mmol) en 10 mL de THF y 4.2 mL (43.9 mmol) de un complejo de borano-THF se introduce en forma de gotas. La mezcla resultante se agita a reflujo durante 1 h. La solución se enfría, se agrega 5 mL de HCl 2 N lentamente, y la mezcla se agita a reflujo durante 2 h. La solución fría se apaga con agua, luego con NaOH (2N) y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el filtrado se evapora en vacío para dar el producto como un sólido blanco que se purifica adicionalmente mediante cromatografía en columna utilizando (diclorometano -MeOH, 7-12%) para dar un aceite. El aceite se disuelve en acetato de etilo y se agrega HCl (4M, dioxano) para dar el producto como un sólido blanco (40 mg, 7%).

MS (ESI) m/z: 387.2 [M+H]⁺

- 10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 7.69 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 2.90 (m, 3H), 2.81 (d, 2H), 2.70-2.55 (m, 5H), 1.55 (m, 2H), 0.85 (t, 3H). ¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 153.4 (s), 143.2 (s), 137.9 (s), 137.3 (s), 136.1 (s), 127.1 (d), 126.7 (d), 124.7 (d) 118.4 (d), 116.5 (d), 51.9 (t), 49.6 (t), 37.4 (d), 36.0 (t), 33.2 (d), 23.3 (q), 20.0 (t), 11.2 (q).

EJEMPLO 8

- 15 4-Isopropil-N- (2-propilaminometil-indan-4-il) –bencenosulfonamida

8.1 N-(4-Nitro- indan-2-ilmetil)- propionamida

Se prepara el compuesto del título en una forma análoga como se describió anteriormente.

MS (ESI) m/z: 249.1 [M+H]⁺

8.2 N-(4-Amino-indan -2-ilmetil)- propionamida

- 20 Se prepara el compuesto del título en una forma análoga como se describió anteriormente. (0.55 g, 14%).

MS (ESI) m/z: 219.1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 7.82 (s, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.37 (m, 2H), 4.72 (br s, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.00 (t, 3H).

8.3 N-[4-(4-Isopropil- bencenosulfonilamino) -indan-2-ilmetil]- propionamida

- 25 Se disuelve N-(4-Amino- indan-2-ilmetil) -propionamida (0.51 g, 2.34 mmol) en piridina- diclorometano (1:2, 30 mL) y se enfría a 5° C. Se agrega cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo (0.54 g, 2.47 mmol) y la solución se agita a 5° C durante 3 h. La solución se evapora, se divide en partes entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separa y se seca sobre MgSO₄. La solución filtrada se concentra para dar el producto como un aceite marrón (0.95 g, 100%).

MS (ESI) m/z: 401.1 [M+H]⁺

- 30 8.4 4-Isopropil- N-(2-propilaminometil-indan-4-il) -bencenosulfonamida

Se disuelve N-[4-(4-Isopropil- bencenosulfonilamino)-indan-2- ilmetil] -proplonamida (0.30 g, 0.75 mmol) en 10 mL de THF y 2.5 mL (26.1 mmol) de un complejo de borano-THF se introduce en forma de gotas. La mezcla resultante se agita a reflujo durante 1 h. La solución se enfría, 3 mL de HCl 2 N se agrega lentamente, y la mezcla se agita a reflujo durante 2 h. La solución fría se apaga con agua, luego con NaOH (2N) y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el filtrado se evapora en vacío para dar el producto como un sólido blanco que se purifica adicionalmente mediante cromatografía en columna utilizando (diclorometano-MeOH, 7-12%) para dar un aceite. El aceite se disuelve en acetato de etilo y se agrega HCl (4M, dioxano) para dar el producto como un sólido blanco (140 mg, 43%).

MS (ESI) m/z: 387.1 [M+H]⁺

- 40 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 7.68 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 2.98 (m, 3H), 2.74 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 1.22 (d, 6H), 0.89 (t, 3H).

EJEMPLO 9

4-Isopropil-N- (2-alilaminometil-indan-4-il) -bencenosulfonamida

9.1 4-Isopropil-N-(2-aminometil-indan-4-il) -bencenosulfonamida

Se disuelve N-[4-(4-Isopropil -bencenosulfonilamino)-indan-2-ilmetil]- propionamida (1.00 g, 2.50 mmol, sintetizada como se describe en el Ejemplo 8) en 25 mL de n-butanol y se agrega 10 mL de (6N) ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se agita a reflujo durante 5 h. La solución se enfría, se agrega a agua y se extrae con acetato de etilo. La solución acuosa se trata con NaOH (2N) y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el filtrado se evapora en vacío para dar el producto como un sólido blanco que se purifica adicionalmente mediante cromatografía en columna utilizando (diclorometano-MeOH, 5-50%) para dar un aceite amarillo (160 mg, 18%).

10 MS (ESI) m/z: 345.5 [M+H]⁺

9.2 4-Isopropil-N -(2-alilaminometil -indan-4-il) -bencenosulfonamida

Se disuelven 4-isopropil-N- (2-aminometil -indan-4-il) -bencenosulfonamida (80 mg, 0.23 mmol), bromuro de alilo (30 mg, 0.23 mmol) y trietilamina (20 mg, 0.23 mmol) en 2 mL de DMF y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se concentra, se agrega agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra, y el filtrado se evapora en vacío para dar un residuo que se purifica mediante cromatografía en columna utilizando (diclorometano-MeOH, 0-5%) para dar un aceite amarillo (10 mg, 6%).

MS (ESI) m/z: 385.1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 7.69 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.20 (m, 2H), 3.36 (d, 2H), 2.96 (m, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.25 (d, 6H).

20 **EJEMPLO 10**

4-Isopropil-N- (1-propilaminometil-indan-5-il) -bencenosulfonamida

10.1 N-(5-Bromo- indan-1-ilmetil) -propionamida

Una solución de (5-bromo- indan-1-il) -metilamina (240 mg, 0.91 mmol) y trietilamina (363 mg, 3.60 mmol) en THF (5 mL) se agita a 5° C y se agrega anhídrido propiónico (125 mg, 0.96 mmol) en forma de gotas. Después de la mezcla se agita durante 18 h a temperatura ambiente, el disolvente se elimina y se agregan acetato de etilo /agua. La capa orgánica se lava con agua y se seca sobre MgSO₄. El filtrado se concentra para dar un sólido blanco (250 mg, 97%).

MS (ESI) m/z: 401.1 [M+H]⁺

10.2 N-[5-(4-Isopropil -bencenosulfonilamino)- indan-1-ilmetil]- propionamida

Se disuelve N-(5-Bromo-indan -1-ilmetil)- propionamida (280 mg, 0.99 mmol) en THF (5 mL) y tris (dibencilidenoacetona) dipaladio (45 mg, 0.05 mmol) y tri-t- butilfosfina (10 mg, 0.05 mmol) se agrega bajo atmósfera de N₂. Se agrega una solución de cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo (198 mg, 0.99 mmol) y NaH (52 mg, 50% en aceite) y la solución se agita a 150° C durante 1.5 h en un microondas.

La solución se evapora, se divide en partes entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separa y se seca sobre MgSO₄. La solución filtrada se concentra y se separa mediante HPLC preparativo (20-95% de MeOH) para dar los 2 productos amino isoméricos y una fracción mezclada (92 mg, 22%). Se obtiene el producto como un aceite incoloro (21 mg, 5%).

10.3 4-Isopropil-N- (1-propilaminometil-indan-5-il) -bencenosulfonamida

Se lleva a cabo la reducción de borano mediante el procedimiento anteriormente mencionado. El producto final se obtiene como un sólido blanco.

40 MS (ESI) m/z: 387.4 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 7.69 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.88-2.65 (m, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 0.88 (t, 3H).

EJEMPLO 11

4-Isopropil-N- (2-propil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta -carbolina-7-il) -bencenosulfonamida x 0.3 Acetato

5 11.1 2-Propil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolina

Se disuelven 2,3,4, 9-Tetrahidro-1H- beta-carbolina (2.5 g, 14.5 mmol) y propionaldehído (1.06 ml, 14.5 mmol) en THF (100 ml). Se agregan secuencialmente ácido acético (1.25 ml, 21.8 mmol) y trisacetoxiborohidruro de sodio (4.615 g, 21.8 mmol) a la mezcla de reacción y se agita durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve en H₂O (10 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se ajusta el pH a 9 al agregar NaOH (2M). La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora hasta secado para producir el producto del título (2.84 g, 91%).

ESI-MS: 215.1 [M+H]⁺

11.2 1-(2-Propil-1,2,3,4- tetrahidro-beta- carbolin-9-il)-etanona

A 2-propil-2,3,4,9- tetrahidro-1H -beta-carbolina (1.46 g, 6.81 mmol) en N,N- dimetilformamida (80 ml) se agrega hidruro de sodio (50% en aceite) (392 mg, 8.17 mmol). Después de 15 minutos, se agrega acetilo cloruro (0.58 ml, 8.17 mmol) a la mezcla de reacción y se continua la agitación a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina en vacío. El residuo se diluye con agua (50 ml) y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se evaporan hasta secado para producir 2.4 g de producto crudo. El producto crudo se purifica con cromatografía de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (80:20) como eluyente para dar el producto del título (1.15 g, 66 % de rendimiento).

ESI-MS: 257.1 [M+H]⁺

11.3 1-(7-Nitro-2-propil -1,2,3,4-tetrahidro -beta-carbolin-9-il) -etanona

A 1-(2-propil-1,2,3,4 -tetrahidro-beta -carbolin-9-il) -etanona (1.05 g, 4.1 mmol) en H₂SO₄ conc. se agrega KNO₃ (435 mg, 4.3 mmol) en pequeñas porciones a 0° C. La mezcla de reacción se deja calentar hasta una temperatura ambiente y se agita durante unos 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se vierte en 250 mL de hielo y se extrae una vez con acetato de etilo. La fase acuosa se hace alcalina y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se evaporan hasta secado para producir 1.2 g del producto crudo (70% de pureza).

ESI-MS: 303.1 [M+H]⁺

30 11.4 2-Propil-2,3,4,9 -tetrahidro-1H-beta -carbolin-7- ilamina

A 1-(7-nitro-2-propil -1,2,3,4-tetrahidro -beta-carbolin- 9-il)-etanona (1.2 g, 2.79 mmol, 70 % de pureza) en metanol (50 ml) se agrega dicloruro de estaño (5.03 g, 22.3 mmol) y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 3 h. El disolvente se elimina, el residuo se trata con hidróxido de sodio 1 N acuoso y acetato de etilo, se filtra a través de celita, las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se evaporan hasta secado para producir 700 mg de producto crudo. El producto crudo se purifica con cromatografía de gel de sílice con acetato de etilo/metanol (95:5) como eluyente para dar el producto deseado (300 mg, 45 % de rendimiento).

ESI-MS: 230.1 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 7.3 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 3.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 0.9 (m, 3H).

45 11.5 4-Isopropil-N-(2-propil -2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta- carbolin-7-il) bencenosulfonamida x 0.3 Acetato

Se disuelven 2-Propil-2,3,4,9 -tetrahidro-1H-beta -carbolin-7-ilamina (100 mg, 0.41 mmol) y cloruro de 4-isopropil -fenil -sulfonilo (91 mg, 0.41 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). Se agrega trietilamina (0.17 ml, 1.24 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evapora bajo presión reducida, el residuo se trata con H₂O y se extrae dos veces con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se seca

sobre sulfato de magnesio, se filtra, y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purifica a través de HPLC preparativo (DeltaPak, 40 mm diámetro) con acetonitrilo/agua/0.01 % de ácido acético como eluyente para dar el producto deseado (40 mg, 22 % de rendimiento).

ESI-MS: 412.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10.6 (bs, 1H), 9.8 (bs, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 6.7 (dd, 1H), 3.5 (bs, 2H), 2.9 (sept, 6H), 2.7 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 1.9 (bs, 1H), 1.5 (m, 2H), 1.2 (d, 6H), 0.9 (t, 3H). ¹³C-RMN (DMSO-d₆, 100 MHz): δ [ppm] 172.1 (s), 153.1 (s), 137.3 (s), 135.8 (s), 130.8 (s), 126.9 (d), 126.8 (d), 124.0 (s), 117.4 (d), 113.4 (d), 106.4 (s), 104.1 (d), 59.0 (t), 50.7 (t), 49.9 (t), 33.2 (d), 23.4 (q), 21.0 (t), 19.9 (t), 11.7 (q).

10 EJEMPLO 12

4-Isopropil-N- (2-propil-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro -1H-beta-carbolin-7-il) -bencenosulfonamida

- 15 A 4-isopropil-N- (2-propil-2,3,4,9-tetrahidro -1H-beta-carbolin-7-il) -bencenosulfonamida (25 mg, 0.05 mmol) en ácido trifluoro- acético (5 ml) se agrega cianoborohidruro de sodio (15 mg, 0.24 mmol). Después de 15 min de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se hace alcalina y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se evaporan hasta secado para producir el producto crudo. Se agrega ácido trifluoroacético y el producto liofilizado (6.4 mg, 24% de rendimiento).

ESI-MS: 414.1 [M+H]⁺

EJEMPLO 13

- 20 Clorhidrato de N-(6,8-Dicloro-2-propil- 2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-benzo[e]isoindol-7-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida

13.1 6,8-Dicloro-2-propil- 2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H- benzo[e]isoindol -7-il-amina

- 25 6,8-Dicloro-2,3,3a,4,5,9b- hexahidro-1H-benzo [e]isoindol-7-ilamina (275 mg, 1.07 mmol) y propionaldehído (81 µl, 1.12 mmol) se disuelven en tetrahidrofurano (25 ml). Se agregan secuencialmente ácido acético (90 µl, 1.6 mmol) y trisacetoxiborohidruro de sodio (340 mg, 1.6 mmol) a la mezcla de reacción y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve en una solución 1 M NaOH (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se evaporan hasta secado para producir el producto puro (295 mg, 92 %).

ESI-MS: 299.05

- 30 [M+H]⁺ ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 7.05 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 0.85 (m, 1H).

13.2 clorhidrato N-(6,8-Dicloro-2-propil-2,3,3a,4,5,9b- hexahidro-1H- benzo[e]isoindol-7-il) -4-isopropil-bencenosulfonamida,

- 35 Se tratan 6,8-Dicloro-2- propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro- 1H-benzo[e] isoindol-7-il-amina (100 mg, 0.33 mmol) y DMAP unido a poliestireno (4-(N,N- dimetilamino) piridina) (carga 1.06 mmol/g, 32 mg) con tetrahidrofurano (10 ml). Se agrega posteriormente cloruro de isopropilfenilsulfonilo (73 mg, 0.33 mmol) y se agita durante 5 horas a 150° C en el microondas (CEM). Otra porción de cloruro de isopropilfenilsulfonilo y DMAP unido a poliestireno se agrega y la agitación se continúa durante 7 horas a 160° C en el microondas. El disolvente se evapora bajo presión reducida, el residuo se trata con agua (30 ml) y dos veces se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dar un aceite (470 mg). El producto crudo se purifica a través de cromatografía HPLC. Las fracciones que contienen el producto se combinan y el disolvente se evapora. El residuo se convierte en la sal de clorhidrato (4 mg, 2 %).
- 40

ESI-MS: 481.15/483.15 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10.4 (bs, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.45 (m, 3H), 4.1 (m, 0.5H), 3.85 (m, 0.5H), 3.7 (m, 0.5H), 3.55 (m, 0.5H), 3.45 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 3.0 (sept, 1H), 2.95-2.55 (m, 5H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.2 (d, 6H), 0.9 (t, 3H).

EJEMPLO 14

5 4-Isopropil-N-(2-propil- 2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H- benzo[e] isoindol-7-il) -bencenosulfonamida, clorhidrato

14.1 2-Propil-2,3,3a,4,5,9b -hexahidro-1H-benzo [e]isoindol-7- il-amina

Una mezcla de 6,8-dicloro -2-propil-2,3,3a,4,5,9b- hexahidro-1H-benzo[e]isoindol- 7-il-amina (800 mg, 2.67 mmol) y 20% de hidróxido paladio sobre carbono en metanol (50 ml) se hidrogena durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se filtra, y el disolvente se elimina bajo vacío para producir el producto crudo. El residuo se disuelve en acetato de etilo y solución 1 M NaOH. La fase acuosa una vez más se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto puro (530 mg, 86 %).

ESI-MS: 231.15 [M+H]⁺

14.2 4-Isopropil-N- (2-propil-2,3,3a,4,5,9b -hexahidro-1H-benzo[e] isoindol-7-il) -bencenosulfonamida, clorhidrato

15 Se disuelven cloruro de 2-Propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-benzo [e]isoindol-7-il-amina (40 mg, 0.17 mmol) y 4-isopropilfenilsulfonilo (38 mg, 0.17 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Se agrega trietilamina (70 µl, 0.52 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evapora bajo presión reducida, el residuo se trata con agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase acuosa una vez más se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtra, y el disolvente se evapora bajo presión reducida para dar el producto crudo (120 mg). El producto crudo se purifica a través de cromatografía de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (gradiente 0-100 %). Las fracciones que contienen el producto se combinan y el disolvente se evapora para producir el producto puro que se convierte en su sal de cloruro (15 mg, 18 %).

ESI-MS: 413.2

25 [M+H]⁺ ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10.4 (bs, 1H), 10.2 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.9 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.95 (sept, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.2 (d, 6H), 0.9 (t, 3H).

EJEMPLO 15

30 N-(2-Propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro -1H-benzo[e]isoindol-7-il)- 4-(2,2,2-triFluoro-1 -metil-etil) -bencenosulfonamida, clorhidrato

Siguiendo un procedimiento análogo a aquel descrito en el ejemplo 14 se obtiene el compuesto del título.

ESI-MS: 467.25 [M+H]⁺

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10.7 (bs, 1H), 10.3 (m, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.9 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (m, 4H), 1.7 (m, 4H), 1.45 (m, 3H), 0.9 (m, 3H).

EJEMPLO 16

N-(2-Propil-2,3,3a,4,5,9b -hexahidro-1H-benzo [e]isoindol-7-il)- 4-trifluorometoxi- bencenosulfonamida, clorhidrato

Siguiendo un procedimiento análogo a aquel descrito en el ejemplo 14 se obtiene el compuesto del título.

ESI-MS: 455.15 [M+H]⁺

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10.4 (s, 1H), 10.3 (bs, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.9 (m, 3H), 3.9 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.6 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 0.9 (m, 3H).

EJEMPLO 17

4-Difluorometoxi-N- (2-propil-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H- benzo[e]isoindol-7-il) -bencenosulfonamida, clorhidrato

Seguendo un procedimiento análogo a aquel descrito en el ejemplo 14 se obtiene el compuesto del título.

ESI-MS: 437.15 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10.65 (bs, 1H), 10.3 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.4 (t, J = 70 Hz, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (m, 4H), 1.7 (m, 4H), 0.9 (m, 3H).

III. Ejemplos de formas de administración galénicas**A) Comprimidos**

Los comprimidos de la siguiente composición se comprimen en una prensa para comprimidos en la manera habitual:

10 40 mg de la 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 silícico químicamente puro en dispersión fina submicroscópicamente)

15 6.75 mg de almidón de papa (como una pasta al 6)

B) Comprimidos recubiertos con azúcar

20 mg de sustancia del Ejemplo 8

60 mg de composición de núcleo

70 mg de composición de sacarificación

20 La composición de núcleo consiste de 9 partes de almidón de maíz, 3 partes de lactosa y 1 parte de 60:40 de copolímero de vinilpirrolidona/ acetato de vinilo. La composición de sacarificación consiste de 5 partes de caña de azúcar, 2 partes de almidón de maíz, 2 partes de carbonato de calcio y 1 parte de talco. Los comprimidos recubiertos con azúcar que se han preparado de esta forma se proporcionan secuencialmente con un recubrimiento resistentes a los jugos gástricos.

25 IV. Investigaciones biológicas

Estudios de unión de Receptor:

La sustancia a ser probada se disuelve en metanol/Chremophor® (BASF-AG) o en sulfóxido de dimetilo y luego se diluye con agua a la concentración deseada.

Receptor D₃ de Dopamina.

30 La mezcla de ensayo (0.250 ml) se compone de membranas derivadas de - 10⁶ células HEK-293 que poseen receptores D₃ de dopamina humanos expresados establemente, 0.1 nM [¹²⁵I]-yodosulprida y amortiguador de incubación (unión total) o, en adición, la sustancia de prueba (curva de inhibición) o 1 μM de espiperona (unión no específica). Cada mezcla de ensayo se corre en triplicado.

35 El amortiguador de incubación contiene 50 mM de tris, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de CaCl₂, 2 mM de MgCl₂ y 0.1% de albúmina de suero bovina, 10 μM de quinolona y 0.1% de ácido arcórbico (preparado fresco a diario). El amortiguador se ajusta a pH 7.4 con HCl.

Receptores D_{2L} de dopamina:

- 5 La mezcla de ensayo (1 ml) se compone de membranas de $\sim 10^6$ células HEK-293 que poseen receptores D_{2L} de dopamina humanos expresados establemente (isoforma larga) y 0.01 nM de [¹²⁵I] yodospiperona y amortiguador de incubación (unión total) o, en adición, la sustancia de prueba (curva de inhibición) o 1 μ M de haloperidol (unión no específica). Cada mezcla de ensayo se corre en triplicado.

El amortiguador de incubación contiene 50 mM de tris, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de CaCl₂, 2 mM de MgCl₂ y 0.1% de albúmina de suero bovina. El amortiguador se ajusta a pH 7.4 con HCl.

Medición y Análisis:

- 10 Después de haber sido incubado a 25° C durante 60 minutos, las mezclas de ensayo se filtran a través de un filtro de fibra de vidrio Whatman GF/B bajo vacío utilizando un dispositivo recolector de célula. Los filtros se transfieren a frascos de centelleo utilizando un sistema de transferencia de filtro. Después de que se ha agregado 4 mL de Ultima Gold® (Packard), las muestras se agitan durante una hora y la radioactividad luego se cuenta en un Beta-Counter (Packard, Tricarb 2000 o 2200CA). Los valores cpm se convierten en dpm utilizando una serie de apagado estándar y el programa que pertenece al instrumento.

- 15 Las curvas de inhibición se analizan por medio de análisis de regresión no lineal iterativa utilizando el Sistema de Análisis Estadístico (SAS) que es similar al programa "LIGANDO" descrito por Munson y Rodbard.

Los resultados de los estudios de unión del receptor se expresan como constantes de unión de receptor K_i(D₂) y K_i(D₃), respectivamente, como se describió aquí anteriormente, y se dan en la tabla 1.

- 20 En estas pruebas, los compuestos de acuerdo con la invención exhiben muy buenas afinidades para el receptor D₃ (< 10 nM, frecuentemente < 5 nM) y se une selectivamente al receptor D₃.

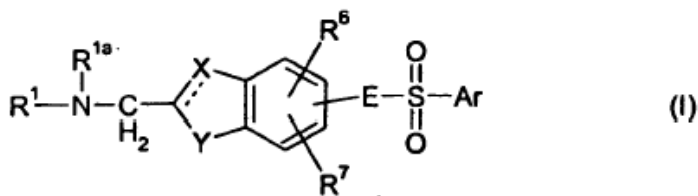
Los resultados de las pruebas de unión se dan en la tabla 1.

Tabla 1:

Ejemplo	K _i (D ₃)* [nM]	K _i (D ₂)* [nM]	K(D ₂)* / K _i (D ₃)*
1	5.8	225	39
2	9.4	517	55
3	55	55	23
4	63.4	7,640	120
5	1.72	119	69
7	7.4	398	54
9	4.3	232	54
10	1.32	58.6	45
12	5.3	137	26
13	10.1		5
14	0.5		28
15	1.8		36
16	3.6		66
17	3.3		19
* Constantes de unión de receptor obtenidas de acuerdo con los ensayos descritos anteriormente aquí			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto aromático bicíclico sustituido aminometilo de la fórmula I



en donde

Ar es un radical cíclico seleccionado del grupo que consiste de fenilo, un radical heteroaromático unido a C de 5- o 6 miembros que comprende como miembros en el anillo 1, 2 o 3 heteroátomos que son, independientemente uno del otro, seleccionados de O, S y N, y un anillo fenilo fusionado a un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, donde el anillo heterocíclico comprende como miembros en el anillo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado de NR^8 , donde R^8 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, y donde el radical cíclico Ar puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes R^a ;

R^a es halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ fluorado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ fluorado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, alquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, CN, nitro, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, alquilcarbonilamino $\text{C}_1\text{-C}_8$, alquilcarbonilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, alquilcarboniloxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarboniloxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, alcoxycarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, carboxi, $\text{NH-C (O)-NR}^4\text{R}^5$, NR^4R^5 , NR^4R^5 -alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{O-NR}^4\text{R}^5$, $\text{C(O)NR}^4\text{R}^5$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, fenilsulfinilo, benciloxi, fenilo, fenoxi, o un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros saturado o insaturado que comprende como miembros en el anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados de NR^9 , donde R^9 tiene uno de los significados para R^8 , SO , SO_2 y CO , y donde los 5 últimos radicales mencionados R^a puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de hidroxí y los radicales R^a ;

X es un enlace covalente o N-R^2 , CHR^2 , CHR^2CH_2 , N o C-R^2 ;

Y es N-R^{2a} , CHR^{2a} , $\text{CHR}^{2a}\text{CH}_2$ o $\text{CH}_2\text{CHR}^{2a}\text{CH}_2$;

- - - es un enlace sencillo o un enlace doble;

E es CH_2 o NR^3 ;

R^1 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$, cicloalquilmetilo $\text{C}_3\text{-C}_4$, alqueno $\text{C}_3\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$ fluorado, cicloalquilmetilo $\text{C}_3\text{-C}_4$ fluorado, alqueno $\text{C}_3\text{-C}_4$, formilo o alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

R^{1a} es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$, alqueno $\text{C}_3\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$ fluorado, alqueno $\text{C}_3\text{-C}_4$ fluorado,

R^2 y R^{2a} cada uno independientemente son H, CH_3 , CH_2F , CHF_2 o CF_3 o R^{1a} y R^2 o R^{1a} y R^{2a} juntos son $(\text{CH}_2)_n$ con n siendo 1, 2 o 3;

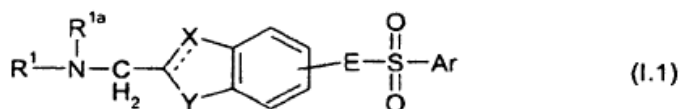
R^3 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^4 y R^5 independientemente uno del otro son H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ o pueden formar, junto con N, un anillo saturado o insaturado de 4, 5 o 6 miembros;

R^6 y R^7 independientemente uno del otro son H o halógeno;

y las sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de los mismos.

2. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, de la fórmula I.11

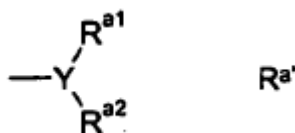


en donde

Ar es fenilo o un radical heteroaromático unido a C de 5 o 6 miembros aromático, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, o 2 heteroátomos adicionales, independientemente uno del otro, seleccionado de O, S y N, como miembros en el anillo, en donde Ar puede llevar 1, 2 o 3 radicales R^3 que son, independientemente uno del otro, seleccionados del grupo que consiste de halógeno, 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, NR^4R^5 , 1-aziridinilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, en donde los cuatro últimos radicales mencionados pueden ser fluorados, un grupo fenilo y un radical heteroaromático unido a C de 5 o 6 miembros aromático, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales, independientemente uno del otro, seleccionados de O, S y N, en donde los dos últimos radicales mencionados pueden llevar 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados de halógeno y los radicales R^3 ;

R^4 y R^5 , independientemente uno del otro, se seleccionan de H, alquilo C_1-C_2 y alquilo C_1-C_2 fluorado; y X, Y, R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} y R^3 son como se define en reivindicación 1.

3. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Ar lleva un radical R^a de la fórmula R^a



en donde

Y es N, CH o CF,

R^{a1} y R^{a2} son independientemente uno del otro seleccionados de alquilo C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2 fluorado, proporcionado para Y que es CH o CF uno de los radicales R^{a1} o R^{a2} también puede ser hidrógeno o flúor, o

R^{a1} y R^{a2} juntos forman un radical $(CH_2)_m$ en donde 1 o 2 de los átomos de hidrógeno se puede reemplazar por flúor, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2 , en donde un grupo funcional CH_2 se puede reemplazar por O, S, S=O, SO_2 o $N-R^c$, R^c que es hidrógeno o alquilo C_1-C_2 y en donde m es 2, 3, 4, 5 o 6;

4. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 3, en 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, (R)-2-fluoropropilo, (S)-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, (R)- y (S)-2,2-difluorociclopropilo, (R)- y (S)-2-fluorociclopropilo.

5. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 3, en donde el radical R^a se selecciona de 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-(1,1-dioxo) tiomorfolinilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, azetidin-1-ilo, 2-metilazetidin-1-ilo, (S)-2-metilazetidin-1-ilo, (R)-2-metilazetidin-1-ilo, 3-fluoroazetidin-1-ilo, 3-metoxiazetidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, (S)-pirrolidin-2-ilo, (R)-pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, (S)-pirrolidin-3-ilo, (R)-pirrolidin-3-ilo, 2-fluoropirrolidin-1-ilo, (S)-2-fluoropirrolidin-1-ilo, (R)-2-fluoropirrolidin-1-ilo, 3-fluoropirrolidin-1-ilo, (S)-3-fluoropirrolidin-1-ilo, (R)-3-fluoropirrolidin-1-ilo, 2,2-difluoropirrolidin-1-ilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo, (S)-2-metilpirrolidin-1-ilo, (R)-2-metilpirrolidin-1-ilo, 3-metilpirrolidin-1-ilo, (S)-3-metilpirrolidin-1-ilo, (R)-3-metilpirrolidin-1-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, (S)-1-metilpirrolidin-2-ilo, (R)-1-metilpirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, (S)-1-metilpirrolidin-3-ilo, (R)-1-metilpirrolidin-3-ilo, 2,2-dimetilpirrolidin-1-ilo, 3,3-dimetilpirrolidin-1-ilo, 2-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, (S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, (R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, 3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, (S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, (R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxo-oxazolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, (S)-2-metilpiperidin-1-ilo y (R)-2-metilpiperidin-1-ilo.

6. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde el radical R_a lleva 1, 2, 3 o 4 átomos de flúor.
7. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde R^a se selecciona de OCH_2F , $OCHF_2$ y OCF_3 .
- 5 8. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde Ar lleva un radical R^a , que se selecciona de radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros que tiene como miembros en el anillo 1 heteroátomo seleccionado de O, S y N y que puede tener adicionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros en el anillo, y en donde el radical heteroaromático de 5 o 6 miembros puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de 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 , alcoxi C_1-C_4 - alquilo C_2-C_4 , hidroxialcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 - alcoxi C_2-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , di- alquilamino C_1-C_6 , alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , di- alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 fluorado, alquilcarbonilamino C_1-C_6 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 fluorado, alquilcarboniloxi C_1-C_6 , alquilcarboniloxi C_1-C_6 fluorado, alcoxicarbonilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 fluorado, alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 fluorado y alquilsulfonilo C_1-C_6 fluorado.
- 10
- 15 9. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 8, en donde Ar lleva un radical heteroaromático R^a , que 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 llevar 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 fluorado y alcoxi C_1-C_4 fluorado.
10. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Ar es fenilo.
- 20 11. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Ar es fenilo que lleva un radical R^a en la posición 4 del anillo fenilo.
12. Los compuestos como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde E es NR^3 .
13. Los compuestos como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde E es CH_2 .
14. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde X es CH_2 e Y es CH_2 o CH_2CH_2 .
- 25
15. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde Y es NH y X es CH o N.
16. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde Y es CH_2CH_2 o $CH_2CH_2CH_2$ y X es un enlace covalente.
17. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde X es NH y Y es CH_2 .
- 30 18. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^1 es alquilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_4 , cicloalquilmetilo C_3-C_4 , alquenilo C_3-C_4 , alquilo C_2-C_4 fluorado, cicloalquilo C_3-C_4 fluorado o alquenilo C_3-C_4 fluorado.
19. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde R^{1a} es hidrógeno.
20. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde R^{1a} es alquilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_4 , alquenilo C_3-C_4 , alquilo C_2-C_4 fluorado, cicloalquilo C_3-C_4 fluorado o alquenilo C_3-C_4 fluorado.
- 35
21. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde X es CHR^2 o CHR^2CH_2 y R^{1a} y R^2 juntos son $(CH_2)_n$ con n siendo 1, 2 o 3.
22. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde Y es CHR^{2a} , $CR^{2a}CH_2$ o $CHR^{2a}CH_2CH_2$ y R^{1a} y R^{2a} juntos son $(CH_2)_n$ con n siendo 1, 2 o 3.
- 40 23. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde X es un enlace covalente, Y es $CHR^{2a}CH_2CH_2$ y R^{1a} y R^{2a} juntos son $(CH_2)_n$.
24. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, opcionalmente junto con por lo menos un portador fisiológicamente aceptable o sustancia auxiliar.

25. El uso de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno médico susceptible a tratamiento con un ligando de receptor D₃ de dopamina.

5 26. El uso como se reivindica en la reivindicación 25, en donde el trastorno médico es una enfermedad del sistema nervioso central.