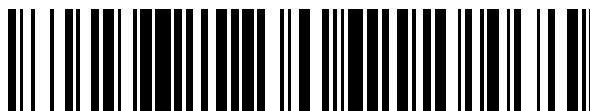


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 596**

51 Int. Cl.:
C07D 295/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08845310 .5**
96 Fecha de presentación: **31.10.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2217583**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.08.2010**

54 Título: **Compuestos de bencenosulfonanilida apropiados para tratar trastornos que responden a la modulación del receptor de serotonina 5-HT6**

30 Prioridad:
02.11.2007 US 1656

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2012

73 Titular/es:
ABBOTT GMBH & CO. KG
MAX-PLANCK-RING 2
65205 WIESBADEN, DE y
ABBOTT LABORATORIES

72 Inventor/es:
BRAJE, Wilfried;
TURNER, Sean Colm;
HAUPT, Andreas;
LANGE, Udo;
DRESCHER, Karla;
WICKE, Karsten;
UNGER, Liliane;
MEZLER, Mario;
WERNET, Wolfgang;
MAYRER, Matthias;
JONGEN-RELO, Ana Lucia;
BESPALOV, Anton y
ZHANG, Min

74 Agente/Representante:
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).

ES 2 378 596 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de bencenosulfonanilida apropiados para tratar trastornos que responden a la modulación del receptor de serotonina 5-HT₆.

Antecedentes de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de bencenosulfonanilida novedosos. Los compuestos poseen propiedades terapéuticas valiosas y son apropiados, en particular, para tratar enfermedades que responden a la modulación del receptor de serotonina 5-HT₆.

10 La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), un neurotransmisor de monoamina y una hormona local, se forma mediante la hidroxilación y descarboxilación del triptofano. La mayor concentración se encuentra en las células enterocromafines del tubo digestivo, estando el resto presente predominantemente en plaquetas y en el sistema nervioso central (CNS). La 5-HT está implicada en una gran cantidad de rutas fisiológicas y fisiopatológicas. En la periferia, contrae varios músculos lisos e induce vasodilatación dependiente del endotelio. En el CNS, se cree que participa en una amplia gama de funciones, incluyendo el control del apetito, el humor, la ansiedad, las alucinaciones, el sueño, los vómitos y la percepción del dolor.

15 Las neuronas que secretan 5-HT se denominan serotoninérgicas. La función de 5-HT se ejerce tras su interacción con neuronas específicas (serotoninérgicas). Hasta el momento, se han identificado siete tipos de receptores de 5-HT: 5-HT₁ (con los subtipos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} y 5-HT_{1F}), 5-HT₂ (con los subtipos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}), 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅ (con los subtipos 5-HT_{5A} y 5-HT_{5B}), 5-HT₆ y 5-HT₇. La mayoría de estos receptores están acoplados a proteínas G que afectan a las actividades de o bien adenilato ciclasa o bien fosfolipasa Cy.

20 Los receptores 5-HT₆ humanos están acoplados positivamente a adenilil ciclasa. Se distribuyen por todas las regiones límbica, estriada y cortical del cerebro y muestran una alta afinidad por antipsicóticos.

25 Se espera que la modulación del receptor 5-HT₆ por sustancias apropiadas mejore determinados trastornos incluyendo disfunciones cognitivas, tales como un déficit de memoria, cognición y aprendizaje, asociado en particular con la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad y alteración cognitiva leve, trastorno de déficit de atención/síndrome de hiperactividad, trastornos de la personalidad, tales como esquizofrenia, en particular déficits cognitivos relacionados con esquizofrenia, trastornos afectivos tales como depresión, ansiedad y trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos del movimiento o motores, tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia, migraña, trastornos del sueño (incluyendo alteraciones del ritmo circadiano), trastornos de la alimentación, tales como anorexia y bulimia, determinados trastornos gastrointestinales tales como síndrome del intestino irritable, enfermedades asociadas con neurodegeneración, tales como accidente cerebrovascular, traumatismo medular o craneal y lesiones craneales, tales como hidrocefalia, enfermedades de adicción y obesidad.

35 En los documentos WO 96/027081, WO 00/12623, WO 00/12073, US 2003/0069233, WO 02/08179 y WO 02/92585 se dan a conocer determinados compuestos de bencenosulfonanilida que tienen actividad antagonista del receptor 5HT₆ y sugieren el uso de estos compuestos para el tratamiento de trastornos médicos que son susceptibles al tratamiento con antagonistas del receptor 5HT₆ tales como determinados trastornos del CNS, drogadicción, ADHD, obesidad y diabetes tipo II. En el documento WO 2008087123 se sugieren compuestos que tienen actividad antagonista del receptor 5HT₆ para prevenir la recaída en la adicción.

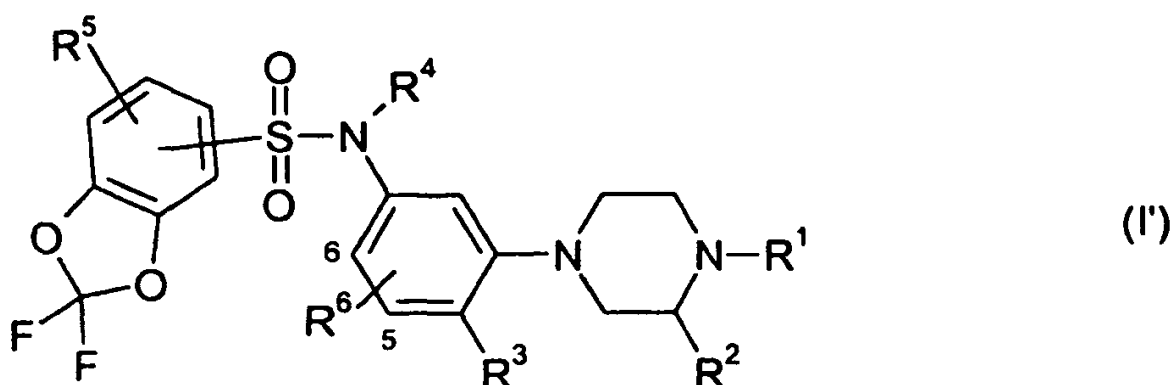
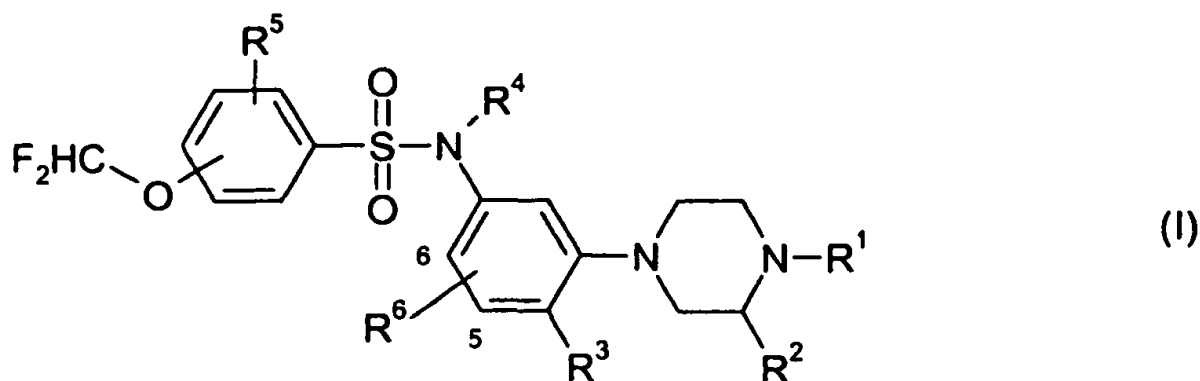
40 Sin embargo, hay todavía una necesidad en curso de proporcionar compuestos que tengan alta afinidad por el receptor 5-HT₆ y que muestren una alta selectividad por dicho receptor. En particular, los compuestos deben tener una baja afinidad por receptores adrenérgicos, tales como el receptor α_1 -adrenérgico, receptores de histamina, tales como el receptor H₁, y receptores dopaminérgicos, tales como el receptor D₂, con el fin de evitar o reducir efectos secundarios considerables asociados con la modulación de estos receptores, tales como hipotensión postural, taquicardia refleja, potenciación del efecto antihipertensivo de prazosina, terazosina, doxazosina y labetalol o mareos asociados con el bloqueo del receptor α_1 -adrenérgico, aumento de peso, sedación, somnolencia o potenciación de drogas depresoras del sistema nervioso central asociada con el bloqueo del receptor H₁, o trastorno del movimiento extrapiramidal, como por ejemplo distonía, parkinsonismo, acatisia, discinesia tardía o síndrome del conejo, o efectos endocrinos, tales como elevación de la prolactina (galactorrea, ginecomastia, cambios menstruales, disfunción sexual masculina) asociados con el bloqueo del receptor D₂.

50 Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que tienen una alta afinidad y selectividad por el receptor 5-HT₆, permitiendo así el tratamiento de trastornos relacionados con o que se ven afectados por el receptor 5-HT₆.

Los compuestos también deben tener un buen perfil farmacológico, por ejemplo una buena biodisponibilidad y/o una buena estabilidad metabólica.

Sumario de la invención

Se ha encontrado ahora que los compuestos de bencenosulfonamida de las fórmulas (I) y (I') definidas en el presente documento, sus sales de adición de ácidos fisiológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos muestran una unión selectiva al receptor 5-HT₆ en un grado sorprendente e inesperado. Por tanto, la presente invención se refiere a los compuestos de las fórmulas (I) y (I')



en los que

10 R¹ es hidrógeno o metilo

R² es hidrógeno o metilo

R³ hidrógeno, flúor alcoxilo C₁-C₂ o alcoxilo C₁-C₂ fluorado;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ fluorado;

R⁵ es hidrógeno, flúor, alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂ fluorado, alcoxilo C₁-C₂ o alcoxilo C₁-C₂ fluorado; y

15 R⁶ es hidrógeno, flúor o cloro;

y a las sales de adición de ácidos fisiológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de bencenosulfonamida de las fórmulas (I) o (I') y/o al menos una sal de adición de ácido de (I) o (I') fisiológicamente tolerada y/o al menos un N-óxido de (I) o (I'), cuando sea apropiado, junto con vehículos y/o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de bencenosulfonamida de las fórmulas (I) o (I') y/o sales de adición de ácidos del mismo fisiológicamente toleradas y/o al menos un N-óxido de (I) o (I'), para preparar una composición farmacéutica, opcionalmente junto con al menos un vehículo o sustancia auxiliar fisiológicamente aceptable.

Los compuestos son ligandos selectivos del receptor 5-HT₆. Por tanto, los compuestos son particularmente apropiados para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, enfermedades de adicción u obesidad, ya que es probable que estos trastornos y enfermedades respondan a la influencia por los ligandos del receptor 5-HT₆.

Descripción detallada de la invención

5 Las enfermedades que son susceptibles al tratamiento con un compuesto de bencenosulfonanilida de las fórmulas (I) y (I') incluyen, por ejemplo, trastornos y enfermedades del sistema nervioso central, en particular disfunciones cognitivas, tales como por ejemplo déficit de memoria, cognición y aprendizaje, en particular asociados con la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad y deterioro cognitivo leve, trastorno de déficit de atención/síndrome de hiperactividad (ADHD), trastornos de la personalidad, tales como esquizofrenia, en particular déficits cognitivos relacionados con esquizofrenia, trastornos afectivos tales como depresión, ansiedad y trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos del movimiento o motores tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia, migraña, trastornos del sueño (incluyendo perturbaciones del ritmo circadiano), trastornos de la alimentación, tales como anorexia y bulimia, ciertos trastornos gastrointestinales tales como síndrome del intestino irritable, enfermedades asociadas con neurodegeneración, tales como accidente cerebrovascular, traumatismo medular o craneal y lesiones craneales, incluyendo hidrocefalia, drogadicción y obesidad.

Según la invención, se usa al menos un compuesto de bencenosulfonanilida de las fórmulas generales (I) o (I') que tienen los significados mencionados en el inicio para el tratamiento de las enfermedades, trastornos e indicaciones médicas mencionadas anteriormente. Teniendo en cuenta que los compuestos de las fórmulas (I) o (I') de una constitución dada pueden existir en diferentes disposiciones espaciales, por ejemplo, si poseen uno o más centros de asimetría, anillos polisustituidos o dobles enlaces, o como diferentes tautómeros, también es posible usar mezclas enantioméricas, en particular, racematos, mezclas diastereoméricas y mezclas tautoméricas, sin embargo, preferiblemente se usan los respectivos enantiómeros, diastereómeros y tautómeros esencialmente puros de los compuestos de fórmulas (I) o (I') y/o sus sales y/o sus N-óxidos.

Asimismo es posible usar sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de las fórmulas (I) o (I'), especialmente sales de adición de ácidos con ácidos fisiológicamente tolerados. Ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, 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. Se describen otros ácidos utilizables en Fortschritt der Arzneimittelforschung [Advances in drug research], volumen 10, páginas 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966.

Asimismo es posible utilizar N-óxidos de los compuestos de las fórmulas (I) o (I'), si tales compuestos contienen un átomo de nitrógeno básico, tal como por ejemplo el átomo de nitrógeno del resto piperazina.

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

Tal como se usa en el presente documento, alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo de este tipo incluyen metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, 1-metilpropilo (= 2-butilo), 2-metilpropilo (= isobutilo) y 1,1-dimetiletilo (= terc-butilo).

40 Tal como se usa en el presente documento, alquilo C₁-C₂ fluorado es un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene 1 ó 2 átomos de carbono, en el que al menos un átomo de hidrógeno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de hidrógeno se reemplazan por flúor. Los ejemplos de un grupo de este tipo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo y 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo.

45 Tal como se usa en el presente documento, alquilo C₁-C₄ fluorado es un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal con 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono, en el que al menos un átomo de hidrógeno, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de hidrógeno se reemplazan por flúor. Los ejemplos de un grupo de este tipo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 1,1,2,2,3,3,3-heptafluoropropilo, 2-fluoro-1-metiletilo, 2,2-difluoro-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etilo, etc.

Tal como se usa en el presente documento, alcoxilo C₁-C₂ es un grupo alquilo de cadena lineal que tiene 1 ó 2 átomos de carbono que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos de tales grupos son metoxilo y etoxilo.

Tal como se usa en el presente documento, alcoxilo C₁-C₂ fluorado es un grupo alcoxilo tal como se definió anteriormente, en el que al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. Los ejemplos de un grupo de este tipo son fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, 2-fluoroetoxilo, 2,2-difluoroetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo y 1,1,2,2-tetrafluoroetoxilo.

- 5 En las fórmulas I y I', los números enteros "5" y "6" indican posiciones del anillo de benceno.

Una primera realización preferida de la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I y I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, en los que R¹ es hidrógeno.

Otra realización preferida de la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I y I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, en los que R¹ es metilo.

- 10 Una realización preferida de la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I y I', a sus sales farmacológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos, en los que R² es hidrógeno.

- 15 Otra realización de la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I y I', en los que R² es metilo. En los compuestos, en los que R² es metilo, el átomo de carbono que porta R² crea un centro de quiralidad. Por tanto, una realización específica de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos, en los que R² es metilo y en los que el átomo de carbono que porta R² tiene configuración S. Otra realización específica de la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I y I', a sus sales farmacológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos, en los que R² es metilo y en los que el átomo de carbono que porta R² tiene configuración R.

- 20 Asimismo, se prefieren mezclas de compuestos de la presente invención en los que el átomo de carbono que porta R² tiene configuración S o configuración R, respectivamente. Esas mezclas pueden contener cantidades iguales o cantidades desiguales del compuesto I, o cantidades iguales o cantidades desiguales del compuesto I', respectivamente, que tienen configuración R con respecto al resto CH-R² y del compuesto I o I' que tienen configuración S con respecto a CH-R².

- 25 El término "enantioméricamente puro" significa que la mezcla contiene el compuesto respectivo en un exceso enantiomérico de al menos el 80%, en particular al menos el 90% (ee).

Se da preferencia a compuestos de las fórmulas I y I', a sus sales farmacológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos en los que R³ es metoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo, en particular metoxilo. Asimismo, se da preferencia a compuestos de las fórmulas I y I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno.

- 30 Se da preferencia a compuestos de las fórmulas I y I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, 2-fluoroetilo o 3-fluoropropilo. Se da más preferencia a compuestos de la presente invención en los que R⁴ es hidrógeno.

- 35 R⁵ se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo y más preferiblemente de hidrógeno, metoxilo y difluorometoxilo. En una realización particularmente preferida de la invención, R⁵ es hidrógeno. En otra realización particularmente preferida de la invención, R⁵ se selecciona de flúor, metilo, trifluorometilo, metoxilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo y más preferiblemente de metoxilo y difluorometoxilo.

- 40 R⁶ se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en hidrógeno y flúor. En una realización preferida particular de la invención, R⁶ es hidrógeno. En otra forma de realización preferida particular de la invención R⁶ es distinto de hidrógeno, en particular flúor. Si R⁶ es distinto de hidrógeno, está ubicado preferiblemente en la posición 5 ó 6 del anillo de benceno.

- 45 Se da preferencia a los compuestos de las fórmulas I y I', a sus sales farmacológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos en los que R⁵ es metoxilo y R⁶ es hidrógeno, o R³ es metoxilo y R⁶ es flúor que está ubicado en la posición 5 ó 6 del anillo de benceno, o tanto R³ como R⁶ son hidrógeno o R³ es hidrógeno y R⁶ es flúor que está ubicado en la posición 5 ó 6 del anillo de benceno.

Una realización preferida particular de la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I y I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, en los que

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es hidrógeno o metilo, en particular hidrógeno;

R³ hidrógeno, flúor, alcoxilo C₁-C₂ o alcoxilo C₁-C₂ fluorado, preferiblemente hidrógeno, metoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo, en particular hidrógeno, metoxilo;

R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o 3-fluoropropilo;

5 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo y más preferiblemente de hidrógeno, metoxilo y difluorometoxi; y

R⁶ es hidrógeno o flúor, que está ubicado en la posición 5 ó 6 del anillo de benceno.

10 Entre los compuestos de esta realización preferida particular, se da preferencia a los compuestos de las fórmulas I y I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que R³ es metoxilo y R⁶ es hidrógeno, o R³ es metoxilo y R⁶ es flúor que está ubicado en la posición 5 ó 6 del anillo de benceno, o tanto R³ como R⁶ son hidrógeno o R³ es hidrógeno y R⁶ es flúor que está ubicado en la posición 5 ó 6 del anillo de benceno.

Una realización particular (1) de la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I y I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que

R¹ es hidrógeno o metilo;

15 R² es hidrógeno o metilo, en particular hidrógeno;

R³ alcoxilo C₁-C₂ o alcoxilo C₁-C₂ fluorado, preferiblemente metoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo, en particular metoxilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₂;

R⁵ es hidrógeno; y

20 R⁶ es hidrógeno.

Otra realización particular (2a) de la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I y I', a sus sales farmacológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos en los que R³ es hidrógeno. En esta realización particular, R⁶ es preferiblemente hidrógeno o flúor, que está ubicado en la posición 5 ó 6 del anillo de benceno.

25 Otra realización particular (2b) de la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I y I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, en los que R³ es flúor. En esta realización particular, R⁶ es preferiblemente hidrógeno.

Otra realización particular (3) de la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I y I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que R⁴ es alquilo C₃-C₄ o alquilo C₁-C₄ fluorado.

30 Otra realización particular (4) de la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I y I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que R⁵ se selecciona del grupo que consiste en flúor, alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂ fluorado, alcoxilo C₁-C₂ o alcoxilo C₁-C₂ fluorado, en particular seleccionados del grupo que consiste en flúor, metilo, trifluorometilo, metoxilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo y más preferiblemente de metoxilo y difluorometoxilo.

35 Otra realización particular (5a) de la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I y I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que R⁶ es flúor o cloro, en particular flúor, en los que R⁶ está ubicado en la posición 5 del anillo de benceno. En esta realización, R³ es preferiblemente hidrógeno, metoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo, en particular hidrógeno o metoxilo.

40 Otra realización particular (5b) de la invención se refiere a compuestos de las fórmulas I y I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que R⁶ es flúor o cloro, en particular flúor, en los que R⁶ está ubicado en la posición 6 del anillo de benceno. En esta realización, R³ es preferiblemente hidrógeno, metoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo, en particular hidrógeno o metoxilo.

Una realización preferida particular la de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es metoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo, en particular metoxilo; y

R⁴ es hidrógeno.

- 5 Otra realización preferida particular Ib de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es metoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo, en particular metoxilo; y

- 10 R⁴ es metilo.

Otra realización preferida particular Ic de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que

R¹ es metilo;

R² es hidrógeno;

- 15 R³ es metoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo, en particular metoxilo; y

R⁴ es hidrógeno.

Otra realización preferida particular Id de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que

R¹ es metilo;

- 20 R² es hidrógeno;

R³ es metoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo, en particular metoxilo; y

R⁴ es metilo.

Una realización preferida particular Ie de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que

- 25 R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R⁴ es hidrógeno.

- 30 Otra realización preferida particular If de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R⁴ es metilo.

Otra realización preferida particular Ig de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que

R¹ es metilo;

5 R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R⁴ es hidrógeno.

Otra realización preferida particular Ih de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que

10 R¹ es metilo;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R⁴ es metilo.

15 Entre los compuestos de las realizaciones Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig e Ih, se da preferencia a aquéllos en los que los radicales R⁵ y R⁶ en la fórmula I son ambos hidrógeno.

Entre los compuestos de las realizaciones Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig e Ih, se da preferencia asimismo a aquéllos en los que el radical R⁵ en la fórmula I es hidrógeno y en los que el radical R⁶ en la fórmula I es flúor, que está ubicado en la posición 5 o en la posición 6 del anillo de benceno.

20 Entre los compuestos de las realizaciones Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig e Ih, se da preferencia asimismo a aquéllos en los que el radical R⁵ en la fórmula I es metoxilo y en los que el radical R⁶ en la fórmula I es hidrógeno.

Entre los compuestos de las realizaciones Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig e Ih, se da preferencia asimismo a aquéllos en los que el radical R⁵ en la fórmula I es metoxilo y en los que el radical R⁶ en la fórmula I es flúor, que está ubicado en la posición 5 o en la posición 6 del anillo de benceno.

25 Entre los compuestos de las realizaciones Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig e Ih, se da preferencia asimismo a aquéllos en los que el radical R⁵ en la fórmula I es difluorometoxilo y en los que el radical R⁶ en la fórmula I es hidrógeno.

Entre los compuestos de las realizaciones Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig e Ih, se da preferencia asimismo a aquéllos en los que el radical R⁵ en la fórmula I es difluorometoxilo y en los que el radical R⁶ en la fórmula I es flúor, que está ubicado en la posición 5 o en la posición 6 del anillo de benceno.

30 Una realización preferida particular I'a de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es metoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo, en particular metoxilo; y

R⁴ es hidrógeno.

35 Otra realización preferida particular I'b de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que

R¹ es hidrógeno;

R² es metilo;

R³ es metoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo, en particular metoxilo; y

R⁴ es hidrógeno.

Otra realización preferida particular l'c de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que

5 R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es metoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo, en particular metoxilo; y

R⁴ es metilo.

10 Otra realización preferida particular l'd de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que

R¹ es hidrógeno;

R² es metilo;

R³ es metoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo, en particular metoxilo; y

R⁴ es metilo.

15 Una realización preferida particular l'e de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

20 R⁴ es hidrógeno.

Otra realización preferida particular l'f de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que

R¹ es hidrógeno;

R² es metilo;

25 R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R⁴ es hidrógeno.

Otra realización preferida particular l'g de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que

R¹ es hidrógeno;

30 R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R⁴ es metilo.

Otra realización preferida particular l'h de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos en los que

R¹ es hidrógeno;

R² es metilo;

5 R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R⁴ es metilo.

Entre los compuestos de las realizaciones l'a, l'b, l'c, l'd, l'e, l'f, l'g y l'h, se da preferencia a aquéllos en los que los radicales R⁵ y R⁶ en la fórmula I son ambos hidrógeno.

10 Entre los compuestos de las realizaciones l'a, l'b, l'c, l'd, l'e, l'f, l'g y l'h, se da preferencia asimismo a aquéllos en los que el radical R⁵ en la fórmula I es hidrógeno y en los que el radical R⁶ en la fórmula I es flúor, que está ubicado en la posición 5 o en la posición 6 del anillo de benceno.

15 Entre los compuestos de la fórmula I, en particular entre los compuestos de las realizaciones la, lb, lc, ld, le, lf, lg e lh, se da preferencia particular a aquéllos en los que el radical OCHF₂ está ubicado en el anillo de benceno en la posición meta con respecto al grupo sulfonilo. Entre estos compuestos, se da preferencia particular a los compuestos de la fórmula I en los que R⁵ es hidrógeno. Entre estos compuestos, se da preferencia asimismo a los compuestos de la fórmula I en los que R⁵ es distinto de hidrógeno y en particular seleccionados de flúor, metilo, trifluorometilo, metoxilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo y más preferiblemente de metoxilo y difluorometoxilo, y ubicados en la posición para, con respecto al grupo sulfonilo, o en la posición para, con respecto al radical OCHF₂.

20 Entre los compuestos de la fórmula I, en particular entre los compuestos de las realizaciones la, lb, lc, ld, le, lf, lg e lh, se da preferencia asimismo a aquéllos en los que el radical OCHF₂ está ubicado en el anillo de benceno en la posición orto con respecto al grupo sulfonilo. Entre estos compuestos, se da preferencia particular a los compuestos de la fórmula I en los que R⁵ es hidrógeno. Entre estos compuestos, se da preferencia asimismo a los compuestos de la fórmula I en los que R⁵ es distinto de hidrógeno y en particular seleccionados de flúor, metilo, trifluorometilo, metoxilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo y más preferiblemente de metoxilo y difluorometoxilo, y ubicados en la posición para, con respecto al grupo sulfonilo, o en la posición para, con respecto al radical OCHF₂.

30 Entre los compuestos de la fórmula I, en particular entre los compuestos de las realizaciones la, lb, lc, ld, le, lf, lg e lh, se da preferencia asimismo a aquéllos en los que el radical OCHF₂ está ubicado en el anillo de benceno en la posición para con respecto al grupo sulfonilo. Entre estos compuestos, se da preferencia particular a los compuestos de la fórmula I en los que R⁵ es hidrógeno. Entre estos compuestos, se da preferencia asimismo a los compuestos de la fórmula I en los que R⁵ es distinto de hidrógeno y en particular seleccionados de flúor, metilo, trifluorometilo, metoxilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo y más preferiblemente de metoxilo y difluorometoxilo, y ubicados en la posición meta, con respecto al grupo sulfonilo.

35 Entre los compuestos de la fórmula I', en particular entre los compuestos de las realizaciones l'a, l'b, l'c, l'd, l'e, l'f y l'g, se da preferencia particular a aquéllos en los que el grupo sulfonilo está unido al anillo de benceno en la posición β con respecto al anillo de 1,3-dioxol. Entre estos compuestos, se da preferencia particular a los compuestos de la fórmula I en los que R⁵ es hidrógeno.

40 Entre los compuestos de la fórmula I', en particular entre los compuestos de las realizaciones l'a, l'b, l'c, l'd, l'e, l'f y l'g, se da preferencia particular a aquéllos en los que el grupo sulfonilo está unido al anillo de benceno en la posición β con respecto al anillo de 1,3-dioxol. Entre estos compuestos, se da preferencia particular a los compuestos de la fórmula I en los que R⁵ es hidrógeno.

Ejemplos de compuestos según la presente invención son los compuestos de la fórmula I, sus sales farmacológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos en los R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y la posición del resto OCHF₂ en el anillo de benceno con respecto al grupo sulfonilo se facilita en la siguiente tabla A:

Tabla A

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
1.	H	H	OCH ₃	H	H	H	orto
2.	H	H	OCH ₃	CH ₃	H	H	orto
3.	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	orto
4.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H	H	orto
5.	H	H	OCH ₃	H	H	H	meta
6.	H	H	OCH ₃	CH ₃	H	H	meta
7.	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	meta
8.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H	H	meta
9.	H	H	OCH ₃	H	H	H	para
10.	H	H	OCH ₃	CH ₃	H	H	para
11.	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	para
12.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H	H	para
13.	H	H	OCHF ₂	H	H	H	orto
14.	H	H	OCHF ₂	CH ₃	H	H	orto
15.	CH ₃	H	OCHF ₂	H	H	H	orto
16.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₃	H	H	orto
17.	H	H	OCHF ₂	H	H	H	meta
18.	H	H	OCHF ₂	CH ₃	H	H	meta
19.	CH ₃	H	OCHF ₂	H	H	H	meta
20.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₃	H	H	meta
21.	H	H	OCHF ₂	H	H	H	para
22.	H	H	OCHF ₂	CH ₃	H	H	para
23.	CH ₃	H	OCHF ₂	H	H	H	para
24.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₃	H	H	para
25.	H	H	OCF ₃	H	H	H	orto
26.	H	H	OCF ₃	CH ₃	H	H	orto
27.	CH ₃	H	OCF ₃	H	H	H	orto

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
28.	CH ₃	H	OCF ₃	CH ₃	H	H	Orto
29.	H	H	OCF ₃	H	H	H	meta
30.	H	H	OCF ₃	CH ₃	H	H	meta
31.	CH ₃	H	OCF ₃	H	H	H	meta
32.	CH ₃	H	OCF ₃	CH ₃	H	H	meta
33.	H	H	OCF ₃	H	H	H	para
34.	H	H	OCF ₃	CH ₃	H	H	para
35.	CH ₃	H	OCF ₃	H	H	H	para
36.	CH ₃	H	OCF ₃	CH ₃	H	H	para
37.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	H	H	orto
38.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H	H	orto
39.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	H	H	orto
40.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H	H	orto
41.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	H	H	meta
42.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H	H	meta
43.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	H	H	meta
44.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H	H	meta
45.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	H	H	para
46.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H	H	para
47.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	H	H	para
48.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H	H	para
49.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	orto
50.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	orto
51.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	meta
52.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	meta
53.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	para
54.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	para

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
55.	H	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	Orto
56.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	orto
57.	H	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	meta
58.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	meta
59.	H	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	para
60.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	para
61.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	H	H	orto
62.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	H	H	orto
63.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	H	H	meta
64.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	H	H	meta
65.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	H	H	para
66.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	H	H	para
67.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	orto
68.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	orto
69.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	meta
70.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	meta
71.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	para
72.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	para
73.	H	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	orto
74.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	orto
75.	H	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	meta
76.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	meta
77.	H	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	para
78.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	para
79.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	orto
80.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	orto
81.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	meta

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
82.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	Meta
83.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	para
84.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	para
85.	H	H	OCH ₃	H	6-OCH ₃	H	meta
86.	H	H	OCH ₃	CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
87.	CH ₃	H	OCH ₃	H	6-OCH ₃	H	meta
88.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
89.	H	H	OCHF ₂	H	6-OCH ₃	H	meta
90.	H	H	OCHF ₂	CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
91.	CH ₃	H	OCHF ₂	H	6-OCH ₃	H	meta
92.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
93.	H	H	OCF ₃	H	6-OCH ₃	H	meta
94.	H	H	OCF ₃	CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
95.	CH ₃	H	OCF ₃	H	6-OCH ₃	H	meta
96.	CH ₃	H	OCF ₃	CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
97.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	6-OCH ₃	H	meta
98.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
99.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	6-OCH ₃	H	meta
100.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
101.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
102.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
103.	H	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
104.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
105.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
106.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
107.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
108.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
109.	H	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	Meta
110.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
111.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
112.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
113.	H	H	OCH ₃	H	6-OCHF ₂	H	meta
114.	H	H	OCH ₃	CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
115.	CH ₃	H	OCH ₃	H	6-OCHF ₂	H	meta
116.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
117.	H	H	OCHF ₂	H	6-OCHF ₂	H	meta
118.	H	H	OCHF ₂	CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
119.	CH ₃	H	OCHF ₂	H	6-OCHF ₂	H	meta
120.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
121.	H	H	OCF ₃	H	6-OCHF ₂	H	meta
122.	H	H	OCF ₃	CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
123.	CH ₃	H	OCF ₃	H	6-OCHF ₂	H	meta
124.	CH ₃	H	OCF ₃	CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
125.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	6-OCHF ₂	H	meta
126.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
127.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	6-OCHF ₂	H	meta
128.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
129.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
130.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
131.	H	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
132.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
133.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
134.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
135.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
136.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	Meta
137.	H	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
138.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
139.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
140.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
141.	H	H	OCH ₃	H	4-OCH ₃	H	meta
142.	H	H	OCH ₃	CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
143.	CH ₃	H	OCH ₃	H	4-OCH ₃	H	meta
144.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
145.	H	H	OCHF ₂	H	4-OCH ₃	H	meta
146.	H	H	OCHF ₂	CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
147.	CH ₃	H	OCHF ₂	H	4-OCH ₃	H	meta
148.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
149.	H	H	OCF ₃	H	4-OCH ₃	H	meta
150.	H	H	OCF ₃	CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
151.	CH ₃	H	OCF ₃	H	4-OCH ₃	H	meta
152.	CH ₃	H	OCF ₃	CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
153.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	4-OCH ₃	H	meta
154.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
155.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	4-OCH ₃	H	meta
156.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
157.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
158.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
159.	H	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
160.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
161.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
162.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
163.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	Meta
164.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
165.	H	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
166.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
167.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
168.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
169.	H	H	OCH ₃	H	3-OCH ₃	H	para
170.	H	H	OCH ₃	CH ₃	3-OCH ₃	H	para
171.	CH ₃	H	OCH ₃	H	3-OCH ₃	H	para
172.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	3-OCH ₃	H	para
173.	H	H	OCHF ₂	H	3-OCH ₃	H	para
174.	H	H	OCHF ₂	CH ₃	3-OCH ₃	H	para
175.	CH ₃	H	OCHF ₂	H	3-OCH ₃	H	para
176.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₃	3-OCH ₃	H	para
177.	H	H	OCF ₃	H	3-OCH ₃	H	para
178.	H	H	OCF ₃	CH ₃	3-OCH ₃	H	para
179.	CH ₃	H	OCF ₃	H	3-OCH ₃	H	para
180.	CH ₃	H	OCF ₃	CH ₃	3-OCH ₃	H	para
181.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	3-OCH ₃	H	para
182.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	3-OCH ₃	H	para
183.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	3-OCH ₃	H	para
184.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	3-OCH ₃	H	para
185.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
186.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
187.	H	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
188.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
189.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
190.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	Para
191.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
192.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
193.	H	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
194.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
195.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
196.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
197.	H	H	OCH ₃	H	H	6-F	orto
198.	H	H	OCH ₃	CH ₃	H	6-F	orto
199.	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	6-F	orto
200.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H	6-F	orto
201.	H	H	OCH ₃	H	H	6-F	meta
202.	H	H	OCH ₃	CH ₃	H	6-F	meta
203.	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	6-F	meta
204.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H	6-F	meta
205.	H	H	OCH ₃	H	H	6-F	para
206.	H	H	OCH ₃	CH ₃	H	6-F	para
207.	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	6-F	para
208.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H	6-F	para
209.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	6-F	orto
210.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	6-F	orto
211.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	6-F	meta
212.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	6-F	meta
213.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	6-F	para
214.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	6-F	para
215.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	6-F	orto
216.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	6-F	orto

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
217.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	6-F	Meta
218.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	6-F	meta
219.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	6-F	para
220.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	6-F	para
221.	H	H	OCH ₃	H	6-OCH ₃	6-F	meta
222.	CH ₃	H	OCH ₃	H	6-OCH ₃	6-F	meta
223.	H	H	OCH ₃	CH ₃	6-OCH ₃	6-F	meta
224.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	6-OCH ₃	6-F	meta
225.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	6-F	meta
226.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	6-F	meta
227.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	6-F	meta
228.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	6-F	meta
229.	H	H	OCH ₃	H	6-OCHF ₂	6-F	meta
230.	CH ₃	H	OCH ₃	H	6-OCHF ₂	6-F	meta
231.	H	H	OCH ₃	CH ₃	6-OCHF ₂	6-F	meta
232.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	6-OCHF ₂	6-F	meta
233.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	6-F	meta
234.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	6-F	meta
235.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	6-F	meta
236.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	6-F	meta
237.	H	H	OCH ₃	H	4-OCH ₃	6-F	meta
238.	CH ₃	H	OCH ₃	H	4-OCH ₃	6-F	meta
239.	H	H	OCH ₃	CH ₃	4-OCH ₃	6-F	meta
240.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	4-OCH ₃	6-F	meta
241.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	6-F	meta
242.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	6-F	meta
243.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	6-F	meta

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
244.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	6-F	Meta
245.	H	H	OCH ₃	H	3-OCH ₃	6-F	para
246.	CH ₃	H	OCH ₃	H	3-OCH ₃	6-F	para
247.	H	H	OCH ₃	CH ₃	3-OCH ₃	6-F	para
248.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	3-OCH ₃	6-F	para
249.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	6-F	para
250.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	6-F	para
251.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	6-F	para
252.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	6-F	para
253.	H	H	OCH ₃	H	H	5-F	orto
254.	H	H	OCH ₃	CH ₃	H	5-F	orto
255.	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	5-F	orto
256.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H	5-F	orto
257.	H	H	OCH ₃	H	H	5-F	meta
258.	H	H	OCH ₃	CH ₃	H	5-F	meta
259.	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	5-F	meta
260.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H	5-F	meta
261.	H	H	OCH ₃	H	H	5-F	para
262.	H	H	OCH ₃	CH ₃	H	5-F	para
263.	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	5-F	para
264.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H	5-F	para
265.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	5-F	orto
266.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	5-F	orto
267.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	5-F	meta
268.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	5-F	meta
269.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	5-F	para
270.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	5-F	para

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
271.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	5-F	Orto
272.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	5-F	orto
273.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	5-F	meta
274.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	5-F	meta
275.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	5-F	para
276.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	5-F	para
277.	H	H	OCH ₃	H	6-OCH ₃	5-F	meta
278.	H	H	OCH ₃	CH ₃	6-OCH ₃	5-F	meta
279.	CH ₃	H	OCH ₃	H	6-OCH ₃	5-F	meta
280.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	6-OCH ₃	5-F	meta
281.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	5-F	meta
282.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	5-F	meta
283.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	5-F	meta
284.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	5-F	meta
285.	H	H	OCH ₃	H	6-OCHF ₂	5-F	meta
286.	H	H	OCH ₃	CH ₃	6-OCHF ₂	5-F	meta
287.	CH ₃	H	OCH ₃	H	6-OCHF ₂	5-F	meta
288.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	6-OCHF ₂	5-F	meta
289.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	5-F	meta
290.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	5-F	meta
291.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	5-F	meta
292.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	5-F	meta
293.	H	H	OCH ₃	H	4-OCH ₃	5-F	meta
294.	H	H	OCH ₃	CH ₃	4-OCH ₃	5-F	meta
295.	CH ₃	H	OCH ₃	H	4-OCH ₃	5-F	meta
296.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	4-OCH ₃	5-F	meta
297.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	5-F	meta

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
298.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	5-F	Meta
299.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	5-F	meta
300.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	5-F	meta
301.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	5-F	para
302.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	5-F	para
303.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	5-F	para
304.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	5-F	para
305.	H	H	OCH ₃	H	3-OCH ₃	5-F	para
306.	H	H	OCH ₃	CH ₃	3-OCH ₃	5-F	para
307.	CH ₃	H	OCH ₃	H	3-OCH ₃	5-F	para
308.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	3-OCH ₃	5-F	para
309.	H	H	H	H	H	6-F	orto
310.	H	H	H	CH ₃	H	6-F	orto
311.	CH ₃	H	H	H	H	6-F	orto
312.	CH ₃	H	H	CH ₃	H	6-F	orto
313.	H	H	H	H	H	6-F	meta
314.	H	H	H	CH ₃	H	6-F	meta
315.	CH ₃	H	H	H	H	6-F	meta
316.	CH ₃	H	H	CH ₃	H	6-F	meta
317.	H	H	H	H	H	6-F	para
318.	H	H	H	CH ₃	H	6-F	para
319.	CH ₃	H	H	H	H	6-F	para
320.	CH ₃	H	H	CH ₃	H	6-F	para
321.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	6-F	orto
322.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	6-F	orto
323.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	6-F	meta
324.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	6-F	meta

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
325.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	6-F	Para
326.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	6-F	para
327.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	6-F	orto
328.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	6-F	orto
329.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	6-F	meta
330.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	6-F	meta
331.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	6-F	para
332.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	6-F	para
333.	H	H	H	H	6-OCH ₃	6-F	meta
334.	H	H	H	CH ₃	6-OCH ₃	6-F	meta
335.	CH ₃	H	H	H	6-OCH ₃	6-F	meta
336.	CH ₃	H	H	CH ₃	6-OCH ₃	6-F	meta
337.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	6-F	meta
338.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	6-F	meta
339.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	6-F	meta
340.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	6-F	meta
341.	H	H	H	H	6-OCHF ₂	6-F	meta
342.	H	H	H	CH ₃	6-OCHF ₂	6-F	meta
343.	CH ₃	H	H	H	6-OCHF ₂	6-F	meta
344.	CH ₃	H	H	CH ₃	6-OCHF ₂	6-F	meta
345.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	6-F	meta
346.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	6-F	meta
347.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	6-F	meta
348.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	6-F	meta
349.	H	H	H	H	4-OCH ₃	6-F	meta
350.	H	H	H	CH ₃	4-OCH ₃	6-F	meta
351.	CH ₃	H	H	H	4-OCH ₃	6-F	meta

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
352.	CH ₃	H	H	CH ₃	4-OCH ₃	6-F	Meta
353.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	6-F	meta
354.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	6-F	meta
355.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	6-F	para
356.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	6-F	para
357.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	6-F	meta
358.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	6-F	meta
359.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	6-F	para
360.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	6-F	para
361.	H	H	H	H	3-OCH ₃	6-F	para
362.	H	H	H	CH ₃	3-OCH ₃	6-F	para
363.	CH ₃	H	H	H	3-OCH ₃	6-F	para
364.	CH ₃	H	H	CH ₃	3-OCH ₃	6-F	para
365.	H	H	H	H	H	5-F	orto
366.	H	H	H	CH ₃	H	5-F	orto
367.	CH ₃	H	H	H	H	5-F	orto
368.	CH ₃	H	H	CH ₃	H	5-F	orto
369.	H	H	H	H	H	5-F	meta
370.	H	H	H	CH ₃	H	5-F	meta
371.	CH ₃	H	H	H	H	5-F	meta
372.	CH ₃	H	H	CH ₃	H	5-F	meta
373.	H	H	H	H	H	5-F	para
374.	H	H	H	CH ₃	H	5-F	para
375.	CH ₃	H	H	H	H	5-F	para
376.	CH ₃	H	H	CH ₃	H	5-F	para
377.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	5-F	orto
378.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	5-F	orto

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
379.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	5-F	Meta
380.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	5-F	meta
381.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	5-F	para
382.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	5-F	para
383.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	5-F	orto
384.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	5-F	orto
385.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	5-F	meta
386.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	5-F	meta
387.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	5-F	para
388.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	5-F	para
389.	H	H	H	H	6-OCH ₃	5-F	meta
390.	H	H	H	CH ₃	6-OCH ₃	5-F	meta
391.	CH ₃	H	H	H	6-OCH ₃	5-F	meta
392.	CH ₃	H	H	CH ₃	6-OCH ₃	5-F	meta
393.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	5-F	meta
394.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	5-F	meta
395.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	5-F	meta
396.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	5-F	meta
397.	H	H	H	H	6-OCHF ₂	5-F	meta
398.	H	H	H	CH ₃	6-OCHF ₂	5-F	meta
399.	CH ₃	H	H	H	6-OCHF ₂	5-F	meta
400.	CH ₃	H	H	CH ₃	6-OCHF ₂	5-F	meta
401.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	5-F	meta
402.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	5-F	meta
403.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	5-F	meta
404.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	5-F	meta
405.	H	H	H	H	4-OCH ₃	5-F	meta

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
406.	H	H	H	CH ₃	4-OCH ₃	5-F	Meta
407.	CH ₃	H	H	H	4-OCH ₃	5-F	meta
408.	CH ₃	H	H	CH ₃	4-OCH ₃	5-F	meta
409.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	5-F	meta
410.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	5-F	meta
411.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	5-F	para
412.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	5-F	para
413.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	5-F	meta
414.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	5-F	meta
415.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	5-F	para
416.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	5-F	para
417.	H	H	H	H	3-OCH ₃	5-F	para
418.	H	H	H	CH ₃	3-OCH ₃	5-F	para
419.	CH ₃	H	H	H	3-OCH ₃	5-F	para
420.	CH ₃	H	H	CH ₃	3-OCH ₃	5-F	para
421.	H	H	H	H	H	H	orto
422.	H	H	H	CH ₃	H	H	orto
423.	CH ₃	H	H	H	H	H	orto
424.	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	orto
425.	H	H	H	H	H	H	meta
426.	H	H	H	CH ₃	H	H	meta
427.	CH ₃	H	H	H	H	H	meta
428.	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	meta
429.	H	H	H	H	H	H	para
430.	H	H	H	CH ₃	H	H	para
431.	CH ₃	H	H	H	H	H	para
432.	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	para

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
433.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	Orto
434.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	orto
435.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	meta
436.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	meta
437.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	para
438.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	para
439.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	orto
440.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	orto
441.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	meta
442.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	meta
443.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	para
444.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	para
445.	H	H	H	H	6-OCH ₃	H	meta
446.	H	H	H	CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
447.	CH ₃	H	H	H	6-OCH ₃	H	meta
448.	CH ₃	H	H	CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
449.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
450.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
451.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
452.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
453.	H	H	H	H	6-OCHF ₂	H	meta
454.	H	H	H	CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
455.	CH ₃	H	H	H	6-OCHF ₂	H	meta
456.	CH ₃	H	H	CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
457.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
458.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
459.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
460.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	Meta
461.	H	H	H	H	4-OCH ₃	H	meta
462.	H	H	H	CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
463.	CH ₃	H	H	H	4-OCH ₃	H	meta
464.	CH ₃	H	H	CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
465.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
466.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
467.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
468.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
469.	H	H	H	H	3-OCH ₃	H	para
470.	H	H	H	CH ₃	3-OCH ₃	H	para
471.	CH ₃	H	H	H	3-OCH ₃	H	para
472.	CH ₃	H	H	CH ₃	3-OCH ₃	H	para
473.	H	H	H	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
474.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
475.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
476.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
477.	H	H	F	H	H	H	orto
478.	H	H	F	CH ₃	H	H	orto
479.	CH ₃	H	F	H	H	H	orto
480.	CH ₃	H	F	CH ₃	H	H	orto
481.	H	H	F	H	H	H	meta
482.	H	H	F	CH ₃	H	H	meta
483.	CH ₃	H	F	H	H	H	meta
484.	CH ₃	H	F	CH ₃	H	H	meta
485.	H	H	F	H	H	H	para
486.	H	H	F	CH ₃	H	H	para

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
487.	CH ₃	H	F	H	H	H	Para
488.	CH ₃	H	F	CH ₃	H	H	para
489.	H	H	F	CH ₂ CH ₃	H	H	orto
490.	CH ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	H	H	orto
491.	H	H	F	CH ₂ CH ₃	H	H	meta
492.	CH ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	H	H	meta
493.	H	H	F	CH ₂ CH ₃	H	H	para
494.	CH ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	H	H	para
495.	H	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	orto
496.	CH ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	orto
497.	H	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	meta
498.	CH ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	meta
499.	H	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	para
500.	CH ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	para
501.	H	H	F	H	6-OCH ₃	H	meta
502.	H	H	F	CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
503.	CH ₃	H	F	H	6-OCH ₃	H	meta
504.	CH ₃	H	F	CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
505.	H	H	F	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
506.	CH ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
507.	H	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
508.	CH ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCH ₃	H	meta
509.	H	H	F	H	6-OCHF ₂	H	meta
510.	H	H	F	CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
511.	CH ₃	H	F	H	6-OCHF ₂	H	meta
512.	CH ₃	H	F	CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
513.	H	H	F	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta

(continuación)

N.º	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵ *	R ⁶ **	posición de OCHF ₂ ***
514.	CH ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	Meta
515.	H	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
516.	CH ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-OCHF ₂	H	meta
517.	H	H	F	H	4-OCH ₃	H	meta
518.	H	H	F	CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
519.	CH ₃	H	F	H	4-OCH ₃	H	meta
520.	CH ₃	H	F	CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
521.	H	H	F	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
522.	CH ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
523.	H	H	F	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
524.	CH ₃	H	F	CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
525.	H	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
526.	CH ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-OCH ₃	H	meta
527.	H	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
528.	CH ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-OCH ₃	H	para
529.	H	H	F	H	3-OCH ₃	H	para
530.	H	H	F	CH ₃	3-OCH ₃	H	para
531.	CH ₃	H	F	H	3-OCH ₃	H	para
532.	CH ₃	H	F	CH ₃	3-OCH ₃	H	para

* posición con respecto al resto sulfonilo

** posición tal como se indica en la fórmula I

*** posición con respecto al resto sulfonilo (orto = posición 2, meta = posición 3, para = posición 4)

- 5 Ejemplos de compuestos según la presente invención son los compuestos de la fórmula I', sus sales farmacológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos en los que R⁵ es hidrógeno y en los que R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ se facilitan en la siguiente tabla B y en los que el grupo sulfonilo está unido al anillo de benceno en la posición α con respecto al anillo de dioxol:

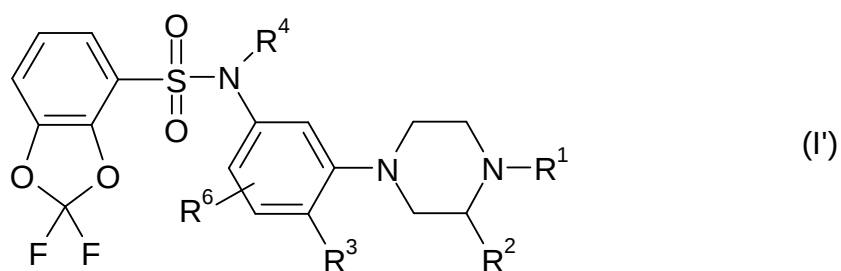


Tabla B:

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶ **
533.	H	H	OCH ₃	H	H
534.	H	H	OCH ₃	CH ₃	H
535.	CH ₃	H	OCH ₃	H	H
536.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H
537.	H	H	OCHF ₂	H	H
538.	H	H	OCHF ₂	CH ₃	H
539.	CH ₃	H	OCHF ₂	H	H
540.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₃	H
541.	H	H	OCF ₃	H	H
542.	H	H	OCF ₃	CH ₃	H
543.	CH ₃	H	OCF ₃	H	H
544.	CH ₃	H	OCF ₃	CH ₃	H
545.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	H
546.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H
547.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	H
548.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H
549.	H	CH ₃ (rac)	OCH ₃	H	H
550.	H	CH ₃ (rac)	OCH ₃	CH ₃	H
551.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCH ₃	H	H
552.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCH ₃	CH ₃	H
553.	H	CH ₃ (rac)	OCHF ₂	H	H

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶ **
554.	H	CH ₃ (rac)	OCHF ₂	CH ₃	H
555.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCHF ₂	H	H
556.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCHF ₂	CH ₃	H
557.	H	CH ₃ (rac)	OCF ₃	H	H
558.	H	CH ₃ (rac)	OCF ₃	CH ₃	H
559.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCF ₃	H	H
560.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCF ₃	CH ₃	H
561.	H	CH ₃ (rac)	OCH ₂ CH ₂ F	H	H
562.	H	CH ₃ (rac)	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H
563.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCH ₂ CH ₂ F	H	H
564.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H
565.	H	CH ₃ (S)	OCH ₃	CH ₃	H
566.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCH ₃	H	H
567.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCH ₃	CH ₃	H
568.	H	CH ₃ (S)	OCHF ₂	H	H
569.	H	CH ₃ (S)	OCHF ₂	CH ₃	H
570.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCHF ₂	H	H
571.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCHF ₂	CH ₃	H
572.	H	CH ₃ (S)	OCF ₃	H	H
573.	H	CH ₃ (S)	OCF ₃	CH ₃	H
574.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCF ₃	H	H
575.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCF ₃	CH ₃	H
576.	H	CH ₃ (S)	OCH ₂ CH ₂ F	H	H
577.	H	CH ₃ (S)	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H
578.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCH ₂ CH ₂ F	H	H
579.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H
580.	H	CH ₃ (R)	OCH ₃	CH ₃	H

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶ **
581.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCH ₃	H	H
582.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCH ₃	CH ₃	H
583.	H	CH ₃ (R)	OCHF ₂	H	H
584.	H	CH ₃ (R)	OCHF ₂	CH ₃	H
585.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCHF ₂	H	H
586.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCHF ₂	CH ₃	H
587.	H	CH ₃ (R)	OCF ₃	H	H
588.	H	CH ₃ (R)	OCF ₃	CH ₃	H
589.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCF ₃	H	H
590.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCF ₃	CH ₃	H
591.	H	CH ₃ (R)	OCH ₂ CH ₂ F	H	H
592.	H	CH ₃ (R)	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H
593.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCH ₂ CH ₂ F	H	H
594.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H
595.	H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	H
596.	CH ₃	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	H
597.	H	H	OCHF ₂	C ₂ H ₅	H
598.	CH ₃	H	OCHF ₂	C ₂ H ₅	H
599.	H	H	OCF ₃	C ₂ H ₅	H
600.	CH ₃	H	OCF ₃	C ₂ H ₅	H
601.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	C ₂ H ₅	H
602.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	C ₂ H ₅	H
603.	H	CH ₃ (rac)	OCH ₃	C ₂ H ₅	H
604.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCH ₃	C ₂ H ₅	H
605.	H	CH ₃ (rac)	OCHF ₂	C ₂ H ₅	H
606.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCHF ₂	C ₂ H ₅	H
607.	H	CH ₃ (rac)	OCF ₃	C ₂ H ₅	H

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶ **
608.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCF ₃	C ₂ H ₅	H
609.	H	CH ₃ (rac)	OCH ₂ CH ₂ F	C ₂ H ₅	H
610.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCH ₂ CH ₂ F	C ₂ H ₅	H
611.	H	CH ₃ (S)	OCH ₃	C ₂ H ₅	H
612.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCH ₃	C ₂ H ₅	H
613.	H	CH ₃ (S)	OCHF ₂	C ₂ H ₅	H
614.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCHF ₂	C ₂ H ₅	H
615.	H	CH ₃ (S)	OCF ₃	C ₂ H ₅	H
616.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCF ₃	C ₂ H ₅	H
617.	H	CH ₃ (S)	OCH ₂ CH ₂ F	C ₂ H ₅	H
618.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCH ₂ CH ₂ F	C ₂ H ₅	H
619.	H	CH ₃ (R)	OCH ₃	C ₂ H ₅	H
620.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCH ₃	C ₂ H ₅	H
621.	H	CH ₃ (R)	OCHF ₂	C ₂ H ₅	H
622.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCHF ₂	C ₂ H ₅	H
623.	H	CH ₃ (R)	OCF ₃	C ₂ H ₅	H
624.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCF ₃	C ₂ H ₅	H
625.	H	CH ₃ (R)	OCH ₂ CH ₂ F	C ₂ H ₅	H
626.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCH ₂ CH ₂ F	C ₂ H ₅	H
627.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
628.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
629.	H	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
630.	CH ₃	H	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
631.	H	H	OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
632.	CH ₃	H	OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
633.	H	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
634.	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶ **
635.	H	CH ₃ (rac)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
636.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
637.	H	CH ₃ (rac)	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
638.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
639.	H	CH ₃ (rac)	OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
640.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
641.	H	CH ₃ (rac)	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
642.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
643.	H	CH ₃ (S)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
644.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
645.	H	CH ₃ (S)	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
646.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
647.	H	CH ₃ (S)	OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
648.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
649.	H	CH ₃ (S)	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
650.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
651.	H	CH ₃ (R)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
652.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
653.	H	CH ₃ (R)	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
654.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
655.	H	CH ₃ (R)	OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
656.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
657.	H	CH ₃ (R)	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
658.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCH ₂ CH ₂ F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
659.	H	H	OCH ₃	H	6-F
660.	H	H	OCH ₃	CH ₃	6-F
661.	CH ₃	H	OCH ₃	H	6-F

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶ **
662.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	6-F
663.	H	CH ₃ (rac)	OCH ₃	H	6-F
664.	H	CH ₃ (rac)	OCH ₃	CH ₃	6-F
665.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCH ₃	H	6-F
666.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCH ₃	CH ₃	6-F
667.	H	CH ₃ (S)	OCH ₃	CH ₃	6-F
668.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCH ₃	H	6-F
669.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCH ₃	CH ₃	6-F
670.	H	CH ₃ (R)	OCH ₃	CH ₃	6-F
671.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCH ₃	H	6-F
672.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCH ₃	CH ₃	6-F
673.	H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	6-F
674.	CH ₃	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	6-F
675.	H	CH ₃ (rac)	OCH ₃	C ₂ H ₅	6-F
676.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCH ₃	C ₂ H ₅	6-F
677.	H	CH ₃ (S)	OCH ₃	C ₂ H ₅	6-F
678.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCH ₃	C ₂ H ₅	6-F
679.	H	CH ₃ (R)	OCH ₃	C ₂ H ₅	6-F
680.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCH ₃	C ₂ H ₅	6-F
681.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-F
682.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-F
683.	H	CH ₃ (rac)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-F
684.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-F
685.	H	CH ₃ (S)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-F
686.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-F
687.	H	CH ₃ (R)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-F
688.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-F

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶ **
689.	H	H	OCH ₃	H	5-F
690.	H	H	OCH ₃	CH ₃	5-F
691.	CH ₃	H	OCH ₃	H	5-F
692.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	5-F
693.	H	CH ₃ (rac)	OCH ₃	H	5-F
694.	H	CH ₃ (rac)	OCH ₃	CH ₃	5-F
695.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCH ₃	H	5-F
696.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCH ₃	CH ₃	5-F
697.	H	CH ₃ (S)	OCH ₃	CH ₃	5-F
698.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCH ₃	H	5-F
699.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCH ₃	CH ₃	5-F
700.	H	CH ₃ (R)	OCH ₃	CH ₃	5-F
701.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCH ₃	H	5-F
702.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCH ₃	CH ₃	5-F
703.	H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	5-F
704.	CH ₃	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	5-F
705.	H	CH ₃ (rac)	OCH ₃	C ₂ H ₅	5-F
706.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCH ₃	C ₂ H ₅	5-F
707.	H	CH ₃ (S)	OCH ₃	C ₂ H ₅	5-F
708.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCH ₃	C ₂ H ₅	5-F
709.	H	CH ₃ (R)	OCH ₃	C ₂ H ₅	5-F
710.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCH ₃	C ₂ H ₅	5-F
711.	H	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-F
712.	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-F
713.	H	CH ₃ (rac)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-F
714.	CH ₃	CH ₃ (rac)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-F
715.	H	CH ₃ (S)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-F

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶ **
716.	CH ₃	CH ₃ (S)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-F
717.	H	CH ₃ (R)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-F
718.	CH ₃	CH ₃ (R)	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-F
719.	H	H	H	H	6-F
720.	H	H	H	CH ₃	6-F
721.	CH ₃	H	H	H	6-F
722.	CH ₃	H	H	CH ₃	6-F
723.	H	CH ₃ (rac)	H	H	6-F
724.	H	CH ₃ (rac)	H	CH ₃	6-F
725.	CH ₃	CH ₃ (rac)	H	H	6-F
726.	CH ₃	CH ₃ (rac)	H	CH ₃	6-F
727.	H	CH ₃ (S)	H	CH ₃	6-F
728.	CH ₃	CH ₃ (S)	H	H	6-F
729.	CH ₃	CH ₃ (S)	H	CH ₃	6-F
730.	H	CH ₃ (R)	H	CH ₃	6-F
731.	CH ₃	CH ₃ (R)	H	H	6-F
732.	CH ₃	CH ₃ (R)	H	CH ₃	6-F
733.	H	H	H	C ₂ H ₅	6-F
734.	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	6-F
735.	H	CH ₃ (rac)	H	C ₂ H ₅	6-F
736.	CH ₃	CH ₃ (rac)	H	C ₂ H ₅	6-F
737.	H	CH ₃ (S)	H	C ₂ H ₅	6-F
738.	CH ₃	CH ₃ (S)	H	C ₂ H ₅	6-F
739.	H	CH ₃ (R)	H	C ₂ H ₅	6-F
740.	CH ₃	CH ₃ (R)	H	C ₂ H ₅	6-F
741.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-F
742.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-F

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶ **
743.	H	CH ₃ (rac)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-F
744.	CH ₃	CH ₃ (rac)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-F
745.	H	CH ₃ (S)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-F
746.	CH ₃	CH ₃ (S)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-F
747.	H	CH ₃ (R)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-F
748.	CH ₃	CH ₃ (R)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	6-F
749.	H	H	H	H	5-F
750.	H	H	H	CH ₃	5-F
751.	CH ₃	H	H	H	5-F
752.	CH ₃	H	H	CH ₃	5-F
753.	H	CH ₃ (rac)	H	H	5-F
754.	H	CH ₃ (rac)	H	CH ₃	5-F
755.	CH ₃	CH ₃ (rac)	H	H	5-F
756.	CH ₃	CH ₃ (rac)	H	CH ₃	5-F
757.	H	CH ₃ (S)	H	CH ₃	5-F
758.	CH ₃	CH ₃ (S)	H	H	5-F
759.	CH ₃	CH ₃ (S)	H	CH ₃	5-F
760.	H	CH ₃ (R)	H	CH ₃	5-F
761.	CH ₃	CH ₃ (R)	H	H	5-F
762.	CH ₃	CH ₃ (R)	H	CH ₃	5-F
763.	H	H	H	C ₂ H ₅	5-F
764.	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	5-F
765.	H	CH ₃ (rac)	H	C ₂ H ₅	5-F
766.	CH ₃	CH ₃ (rac)	H	C ₂ H ₅	5-F
767.	H	CH ₃ (S)	H	C ₂ H ₅	5-F
768.	CH ₃	CH ₃ (S)	H	C ₂ H ₅	5-F
769.	H	CH ₃ (R)	H	C ₂ H ₅	5-F

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶ **
770.	CH ₃	CH ₃ (R)	H	C ₂ H ₅	5-F
771.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-F
772.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-F
773.	H	CH ₃ (rac)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-F
774.	CH ₃	CH ₃ (rac)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-F
775.	H	CH ₃ (S)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-F
776.	CH ₃	CH ₃ (S)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-F
777.	H	CH ₃ (R)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-F
778.	CH ₃	CH ₃ (R)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	5-F
779.	H	H	H	H	H
780.	H	H	H	CH ₃	H
781.	CH ₃	H	H	H	H
782.	CH ₃	H	H	CH ₃	H
783.	H	CH ₃ (rac)	H	H	H
784.	H	CH ₃ (rac)	H	CH ₃	H
785.	CH ₃	CH ₃ (rac)	H	H	H
786.	CH ₃	CH ₃ (rac)	H	CH ₃	H
787.	H	CH ₃ (S)	H	CH ₃	H
788.	CH ₃	CH ₃ (S)	H	H	H
789.	CH ₃	CH ₃ (S)	H	CH ₃	H
790.	H	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H
791.	CH ₃	CH ₃ (R)	H	H	H
792.	CH ₃	CH ₃ (R)	H	CH ₃	H
793.	H	H	H	C ₂ H ₅	H
794.	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	H
795.	H	CH ₃ (rac)	H	C ₂ H ₅	H
796.	CH ₃	CH ₃ (rac)	H	C ₂ H ₅	H

(continuación)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶ **
797.	H	CH ₃ (S)	H	C ₂ H ₅	H
798.	CH ₃	CH ₃ (S)	H	C ₂ H ₅	H
799.	H	CH ₃ (R)	H	C ₂ H ₅	H
800.	CH ₃	CH ₃ (R)	H	C ₂ H ₅	H
801.	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
802.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
803.	H	CH ₃ (rac)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
804.	CH ₃	CH ₃ (rac)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
805.	H	CH ₃ (S)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
806.	CH ₃	CH ₃ (S)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
807.	H	CH ₃ (R)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
808.	CH ₃	CH ₃ (R)	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
809.	H	H	F	H	H
810.	H	H	F	CH ₃	H
811.	CH ₃	H	F	H	H
812.	CH ₃	H	F	CH ₃	H
813.	H	CH ₃ (rac)	F	H	H
814.	H	CH ₃ (rac)	F	CH ₃	H
815.	CH ₃	CH ₃ (rac)	F	H	H
816.	CH ₃	CH ₃ (rac)	F	CH ₃	H
817.	H	CH ₃ (S)	F	CH ₃	H
818.	CH ₃	CH ₃ (S)	F	H	H
819.	CH ₃	CH ₃ (S)	F	CH ₃	H
820.	H	CH ₃ (R)	F	CH ₃	H
821.	CH ₃	CH ₃ (R)	F	H	H
822.	CH ₃	CH ₃ (R)	F	CH ₃	H
823.	H	H	F	C ₂ H ₅	H

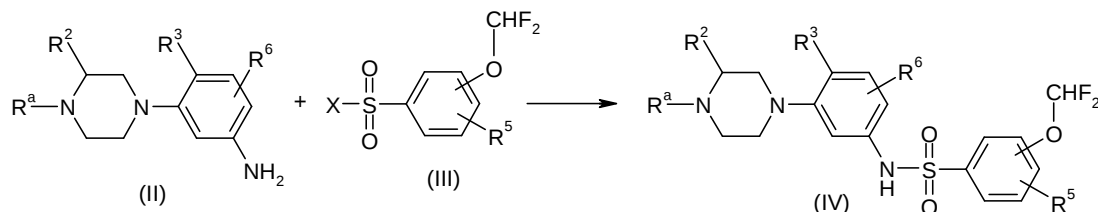
(continuación)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶ **
824.	CH ₃	H	F	C ₂ H ₅	H
825.	H	CH ₃ (rac)	F	C ₂ H ₅	H
826.	CH ₃	CH ₃ (rac)	F	C ₂ H ₅	H
827.	H	CH ₃ (S)	F	C ₂ H ₅	H
828.	CH ₃	CH ₃ (S)	F	C ₂ H ₅	H
829.	H	CH ₃ (R)	F	C ₂ H ₅	H
830.	CH ₃	CH ₃ (R)	F	C ₂ H ₅	H
831.	H	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
832.	CH ₃	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
833.	H	CH ₃ (rac)	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
834.	CH ₃	CH ₃ (rac)	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
835.	H	CH ₃ (S)	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
836.	CH ₃	CH ₃ (S)	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
837.	H	CH ₃ (R)	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
838.	CH ₃	CH ₃ (R)	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
rac: racémico con respecto a CH-R² S: enantiómero S con respecto a CH-R² R: enantiómero R con respecto a CH-R² ** posición tal como se indica en la fórmula I'					

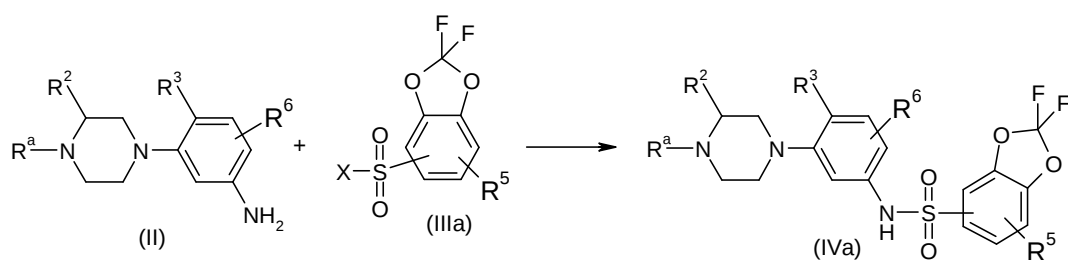
5 Algunos ejemplos de compuestos según la presente invención son asimismo los compuestos de la fórmula I', sus sales farmacológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos en los que R¹, R², R³, R⁴ se facilitan en la tabla B y en los que el grupo sulfonilo está unido al anillo de benceno en la posición β con respecto al anillo de dioxol.

10 Los compuestos I y I' según la invención se preparan en forma análoga con métodos conocidos de la bibliografía. Un enfoque importante para los compuestos según la invención es el ofrecido por la reacción de un compuesto II de 1-(piperazin-1-il)-3-aminobenceno con un derivado III de ácido difluorometoxibencenosulfónico tal como se representa en el esquema 1 o con un derivado IIIa de ácido 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxolsulfónico tal como se ilustra en el Esquema 1a.

Esquema 1:



Esquema 1a:



- 5 En los esquemas 1 y 1a, R², R³, R⁵ y R⁶ tienen los significados mencionados anteriormente. R^a es un grupo protector de nitrógeno o metilo. Se describen grupos protectores de N adecuados, por ejemplo, en P.J. Kocienski "Protecting Groups", 2^a ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, págs. 186-237 y en la bibliografía citada en el mismo. Ejemplos preferidos de grupos protectores de N son por ejemplo grupos oxycarbonilo tales como alcoxycarbonilo C₁-C₆, por ejemplo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y Boc (terc-butoxycarbonilo) y otros grupos oxycarbonilo tales como benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) y 2-trimetilsililetoxycarbonilo (Teoc), o 2-propenilo (alilo). X es un grupo saliente desplazable nucleofílicamente, en particular un átomo de halógeno y, especialmente, cloro o bromo.

15 Los compuestos de las fórmulas IV y IVa, en los que R^a es un grupo protector de nitrógeno, en particular un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₆ tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y Boc (terc-butoxycarbonilo), son novedosos y por tanto también forman parte de la presente invención. Los compuestos de la fórmula IV, en los que R^a es metilo lineal, corresponden a compuestos I, en los que R¹ es metilo. Los compuestos de la fórmula IVa, en los que R^a es metilo lineal, corresponden a compuestos I', en los que R¹ es metilo.

20 La reacción representada en los esquemas 1 y 1a tiene lugar en 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, 3^a edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1985 p. 444 y la bibliografía citada en el mismo, European J. Org. Chem. 2002 (13), págs. 2094-2108, Tetrahedron 2001, 57 (27) págs. 5885-5895, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2000, 10(8), págs. 835-838 y Synthesis 2000 (1), págs. 103-108.

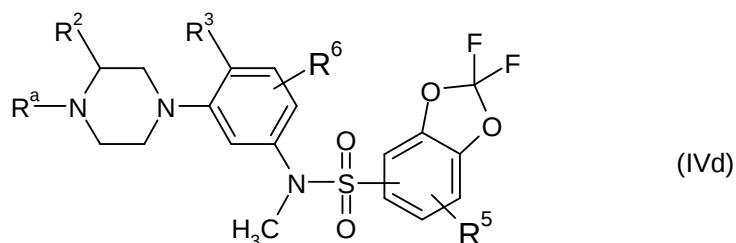
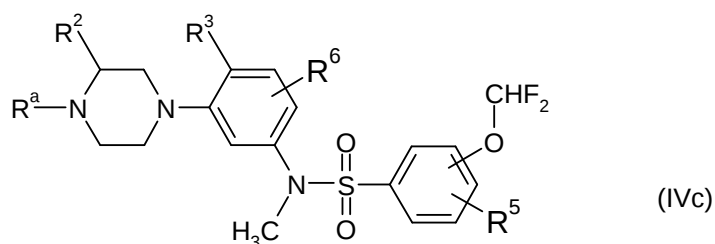
25 Habitualmente, la reacción tiene lugar en un disolvente inerte, por ejemplo en un éter, tal como dietil éter, diisopropil éter, metil terc-butil éter o tetrahydrofurano, un halohidrocarburo, tal como diclorometano, un hidrocarburo alifático o cicloalifático, tal como pentano, hexano o ciclohexano, o un hidrocarburo aromático, tal como tolueno, xileno, cumeno y similares, o en una mezcla de los disolventes mencionados anteriormente. La reacción del compuesto II con el compuesto III (o compuesto IIIa) se lleva a cabo habitualmente en presencia de una base auxiliar. Bases apropiadas son bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio, y bases orgánicas, por ejemplo trialkilaminas, tales como trietilamina, o compuestos de piridina, tales como piridina, lutidina y semejantes. Estos últimos compuestos pueden servir simultáneamente como disolventes. La base auxiliar se emplea habitualmente en cantidades al menos equimolares, basándose en el compuesto de amina II.

35 La reacción del compuesto II con el compuesto III o IIIa produce respectivamente el compuesto IV o IVa, respectivamente, que, en el caso de que el que R^a sea un grupo protector de N, se desprotege para producir el compuesto de la fórmula general I o I', en el que R¹ es hidrógeno. La desprotección del compuesto IV o IVa, respectivamente, puede lograrse por métodos convencionales, por ejemplo mediante los métodos descritos en P.J. Kocienski "Protecting Groups", 2^a ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, págs. 186-237 y en la bibliografía citada en el mismo.

40 Pueden usarse entonces métodos habituales para hacer reaccionar estos compuestos con un agente de metilación

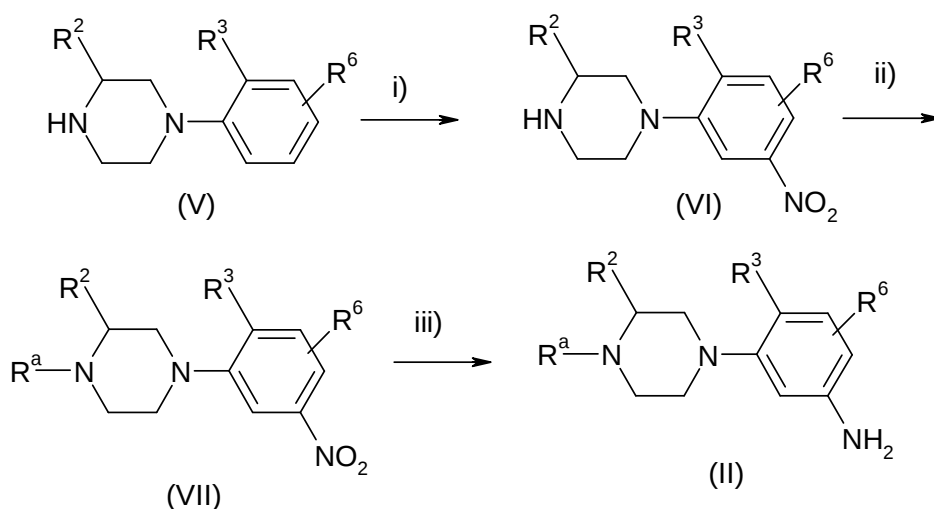
tal como yoduro de metilo o sulfato de dimetilo dando como resultado un compuesto I o I', respectivamente, en el que R^1 es alquilo C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3 fluorado. Las condiciones de reacción que se requieren para esta reacción de metilación se dan a conocer, por ejemplo, en el documento WO 02/83652, Tetrahedron 2000, 56(38) págs. 7553-7560 y Synlett. 2000 (4), págs. 475-480.

- 5 Asimismo, es posible hacer reaccionar el compuesto IV o IVa con un agente de metilación tal como yoduro de metilo o sulfato de dimetilo para producir un compuesto de la fórmula IVc o IVd, respectivamente, en el que R^a , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son tal como se definieron anteriormente.



- 10 Si R^a en las fórmulas IVb o IVd es un grupo protector de N, el compuesto IVc o IVd, respectivamente, se desprotege para producir el compuesto de la fórmula general I, en el que R^1 es hidrógeno. La desprotección del compuesto IVc o IVd puede lograrse por métodos convencionales, por ejemplo mediante los métodos descritos en P.J. Kocienski "Protecting Groups", 2ª ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, págs. 186-237 y en la bibliografía citada en el mismo.
- 15 Los compuestos de la fórmula general II se conocen *per se* o pueden prepararse de la manera mostrada en el esquema 2.

Esquema 2:



En el esquema 2, R^a , R^2 , R^3 y R^6 tienen los significados mencionados anteriormente.

- 20 En la etapa i) del esquema 2, el compuesto V se somete a una nitración en condiciones convencionales produciendo

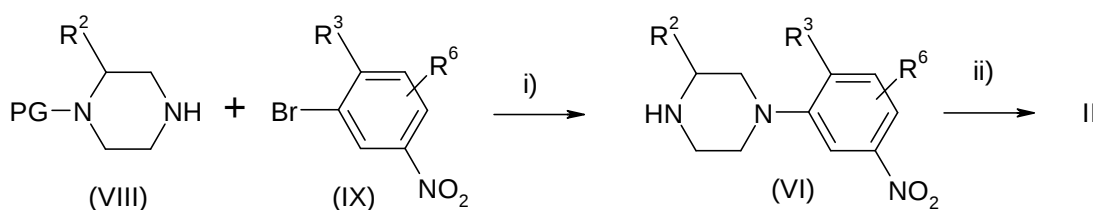
de ese modo el compuesto VI. Las condiciones de reacción pueden tomarse por ejemplo del documento US 6.599.904 o de los ejemplos de trabajo de la presente solicitud.

En la etapa ii) del esquema 2, el grupo NH del compuesto VI se protege, ya sea mediante un grupo protector de N convencional tal como se definió anteriormente o introduciendo un grupo metilo por medio de un agente de metilación tal como bromuro de metilo, yoduro de metilo o sulfato de dimetilo. La introducción de un grupo protector de N en el compuesto V puede lograrse por métodos convencionales, por ejemplo mediante los métodos descritos en P.J. Kocienski "Protecting Groups", 2ª ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, págs. 186-237 y en la bibliografía citada en el mismo. La metilación de compuesto VI se logra asimismo por métodos convencionales de química orgánica.

En la etapa iii), el grupo nitro en el compuesto VII se reduce al grupo NH₂ para producir el compuesto II. Las condiciones de reacción que se requieren para la etapa b) corresponden a las condiciones habituales para la reducción de grupos nitro aromáticos que se han descrito extensamente en la bibliografía (véase, por ejemplo, J. March, Advanced Organic Chemistry, 3ª edición, J. Wiley & Sons, Nueva York, 1985, p. 1183, y la literatura citada en esta referencia). La reducción puede lograrse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto nitro VII con un metal tal como hierro, cinc o estaño, en condiciones de reacción ácidas, es decir, usando hidrógeno nascente o usando un hidruro complejo, tal como hidruro de aluminio y litio o borohidruro de sodio, preferiblemente en presencia de compuestos de metales de transición de níquel o cobalto tales como NiCl₂(P(fenil)₃)₂ o CoCl₂ (véase Ono *et al.* Chem. Ind. (Londres), 1983 p. 480), o usando NaBH₂S₃ (véase Lalancette *et al.* Can. J. Chem. 49, 1971, p. 2990), y dependiendo del reactivo dado, es posible llevar a cabo estas reacciones sin adiciones o en un disolvente o un diluyente. Como alternativa, la reducción de VII a II puede llevarse a cabo con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo, usando hidrógeno en presencia de catalizadores basados en platino, paladio, níquel, rutenio o rodio. Los catalizadores pueden contener el metal de transición en forma elemental o en forma de un compuesto complejo, de una sal o un óxido del metal de transición, y con el fin de modificar la actividad, es posible usar coligandos habituales, por ejemplo, compuestos de fosfina orgánica, tales como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina o tri-n-butilfosfinas o fosfitas. El catalizador se emplea habitualmente en cantidades de desde 0,001 hasta 1 mol por mol de compuesto VI, calculado como metal catalizador. En una variante preferida, la reducción se efectúa usando cloruro de estaño (II) de forma análoga con los métodos descritos en Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters, 2002, 12(15), págs. 1917-1919, y J. Med. Chem. 2002, 45(21), págs. 4679-4688. La reacción de VII 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.

Los compuestos II, en los que R³ es trifluorometoxilo, pueden prepararse según el siguiente esquema de síntesis 3 a partir del bromo-trifluorometoxi-nitro-benceno disponible comercialmente mediante acoplamiento de Buchwald-Hartwig catalizado con Pd con por ejemplo un derivado protegido de piperazina y la posterior reducción del grupo nitro al grupo amino tal como se describe para la etapa iii) en el esquema 2.

Esquema 3:



Los compuestos de la fórmula IX, en los que R³ es difluorometoxilo, pueden prepararse haciendo reaccionar 2-bromo-4-nitrofenol disponible comercialmente con 2-cloro-2,2-difluoroacetofenona en analogía al método descrito en J. Hu *et al.*, J. Org. Chem., 2006, 71, 9845 para producir 2-bromo-1-difluorometoxi-4-nitro-benceno, que entonces se convierte en el compuesto de la fórmula II siendo R³ difluorometoxilo en analogía a los métodos descritos en los esquemas 2 y 3.

Los compuestos de la fórmula II, en los que R³ es metoxilo y R⁶ es flúor, también pueden prepararse según el esquema 3 a partir del 1-bromo-fluoro-2-metoxi-5-nitrobenzénico disponible comercialmente mediante acoplamiento de Buchwald-Hartwig catalizado con Pd con por ejemplo un derivado protegido de piperazina y la posterior reducción del grupo nitro al grupo amino tal como se describe para la etapa iii) en el esquema 2.

Si no se indica lo contrario, las reacciones descritas anteriormente se llevan a cabo generalmente en un disolvente a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente empleado. Alternativamente, la energía de activación que se requiere para la reacción puede introducirse en la mezcla de reacción usando microondas, algo que ha resultado ser valioso, en particular, en el caso de las reacciones catalizadas por metales de transición (con respecto a reacciones que usan microondas, véase Tetrahedron 2001,

57, p. 9199 ff. p. 9225 ff., y también, de forma general, "Microwaves in Organic Synthesis", André Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002.

Las sales de adición de ácidos de los compuestos I y I' se preparan de manera habitual mezclando la base libre con un ácido correspondiente, cuando sea apropiado en disolución en un disolvente orgánico, por ejemplo acetonitrilo, un alcohol inferior, tal como metanol, etanol o propanol, un éter, tal como dietil éter, metil *terc*-butil éter o diisopropil éter, una cetona, tal como acetona o metil etil cetona, un éster, tal como acetato de etilo, mezclas de los mismos así como mezclas de los mismos con agua.

Los compuestos de la presente invención pueden ser un agonista del receptor 5-HT₆, incluyendo actividad de agonista parcial, o un antagonista del receptor 5-HT₆, incluyendo actividad de agonista inverso.

Los compuestos de las fórmulas I y I' según la presente invención, al igual que sus sales y N-óxidos, tienen una afinidad sorprendentemente alta por los receptores 5-HT₆. La afinidad elevada de los compuestos según la invención por los receptores 5-HT₆ se ve reflejada en constantes de unión muy bajas por los receptores *in vitro* (valores de K_i(5-HT₆)), que comúnmente son inferiores a 50 nM (nmol/l), preferiblemente inferiores a 10 nM, y en particular inferiores a 5 nM. El desplazamiento de ³H-LSD puede utilizarse, por ejemplo, en estudios de unión al receptor para determinar las afinidades de unión a los receptores 5-HT₆.

Además, los compuestos de las fórmulas I y I', al igual que sus sales y N-óxidos, son ligandos altamente selectivos del receptor 5-HT₆ que, debido a su baja afinidad por otros receptores tales como receptores de dopamina, receptores adrenérgicos, receptores muscarínicos, receptores de histamina, receptores de opiáceos, en particular receptores de dopamina D₂, α1-adrenérgico e histamina H₁, dan lugar a menos efectos secundarios que otros ligandos de 5-HT₆ menos selectivos.

Por ejemplo, las selectividades 5-HT₆/D₂, 5-HT₆/α1-adrenérgico o 5-HT₆/H₁ de los compuestos según la presente invención, es decir, las proporciones K_i(D₂)/K_i(5-HT₆), K_i(α1-adrenérgico)/K_i(5-HT₆) o K_i(H₁)/K_i(5-HT₆) de las constantes de unión al receptor, son comúnmente de al menos 25, preferiblemente al menos 50, incluso mejor al menos 100.

Puede usarse el desplazamiento de [³H]SCH23390 o [¹²⁵I]espiperona, por ejemplo, para llevar a cabo estudios de unión al receptor sobre los receptores D₁, D₂ y D₄.

Además, debido a sus características estructurales, los compuestos de la presente invención son susceptibles de mostrar una mejor penetración en el cerebro que otros ligandos conocidos del receptor 5-HT₆.

Debido a su perfil de unión, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades que responden a ligandos del receptor 5-HT₆ (o que son susceptibles al tratamiento con un ligando del receptor 5-HT₆), es decir, son eficaces para tratar los trastornos médicos o enfermedades en los que ejercer una influencia sobre (modular) los receptores 5-HT₆ conduce a una mejora del cuadro clínico o a que se cure la enfermedad. Ejemplos de estas enfermedades son trastornos o enfermedades del sistema nervioso central.

Se entiende que trastornos o enfermedades del sistema nervioso central significa trastornos que afectan a la médula espinal y, en particular, al cerebro. Dentro del significado de la invención, el término "trastorno" indica alteraciones y/o anomalías que comúnmente se consideran estados o funciones patológicas, y que pueden manifestarse por sí mismos bajo la forma de signos, síntomas y/o defectos particulares. Si bien el tratamiento según la invención puede dirigirse a trastornos individuales, es decir, anomalías o estados patológicos, también es posible que varias anomalías, que pueden presentar una relación causal entre sí, se combinen en patrones, es decir, síndromes, que pueden tratarse según la invención.

En particular, los trastornos que pueden tratarse según la invención son trastornos que responden a una modulación de receptor 5-HT₆. Incluyen disfunciones cognitivas, tales como un déficit de la memoria, la cognición y el aprendizaje, en particular asociado con la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad y alteración cognitiva leve, trastorno de déficit de atención/síndrome de hiperactividad, trastornos de la personalidad, tales como la esquizofrenia en particular, déficits cognitivos relacionados con esquizofrenia, trastornos afectivos, tales como depresión, ansiedad y trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos del movimiento o motores, tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia, migraña, trastornos del sueño (incluyendo alteraciones del ritmo circadiano), trastornos de la alimentación, tales como anorexia y bulimia, determinados trastornos gastrointestinales, tales como el síndrome del intestino irritable, enfermedades asociadas con neurodegeneración, tales como accidente cerebrovascular, traumatismo medular o craneal, y lesiones craneales, tales como hidrocefalia, enfermedades de adicción incluyendo, por ejemplo, drogadicción y obesidad.

Las enfermedades de adicción incluyen trastornos psíquicos y alteraciones del comportamiento que están provocados por el consumo de sustancias psicotrópicas, incluyendo determinados productos farmacéuticos, tales

como sedantes, ansiolíticos, hipnóticos o narcóticos (a continuación en el presente documento también denominados drogadicción) y también otras enfermedades de adicción, tales como adicción al juego (apuestas; trastornos del control de impulsos no clasificados en otros grupos). Ejemplos de sustancias adictivas son: opioides (por ejemplo, morfina, heroína y codeína), cocaína; nicotina; alcohol; sustancias que interaccionan con el complejo GABA-canal de cloruro, sedantes, hipnóticos y tranquilizantes, por ejemplo, benzodiazepinas; LSD; cannabinoides; estimulantes psicomotores, tales como 3,4-metilendioxi-N-metilanfetamina (éxtasis); anfetamina y sustancias similares a anfetaminas, tales como metilfenidato y otros estimulantes, incluyendo cafeína. Sustancias adictivas que se tienen en consideración particularmente son opioides, cocaína, anfetamina o sustancias similares a anfetaminas, alucinógenos, antagonistas del receptor de NMDA tales como la fenciclidina y ciclidinas relacionadas, dextrometorfano, dextrorfano, ibogaína, ketimina y tiletamina, cannabis, nicotina y alcohol. Otras enfermedades adictivas incluyen el juego (apuestas), incluyendo apuestas problemáticas (apuestas compulsivas, ludomanía), adicción a juegos de ordenador o videojuegos y adicción a internet.

Con respecto al tratamiento de las enfermedades de adicción, se da preferencia particular a los compuestos según presente la invención que no poseen por sí mismos ningún efecto psicotrópico. Esto también puede observarse en una prueba usando ratas, que después de recibir los compuestos que pueden usarse según la invención, reducen su auto-administración de sustancias psicotrópicas, por ejemplo, cocaína o alcohol.

Según otro aspecto de la presente invención, los compuestos según la invención son apropiados para tratar trastornos cuyas causas pueden atribuirse al menos parcialmente a una actividad anómala de los receptores 5-HT₆.

Según otro aspecto de la presente invención, el tratamiento se dirige, en particular, hacia los trastornos que pueden verse influidos, dentro del sentido de un tratamiento médico indicado, por la unión de parejas de unión preferiblemente administradas de manera exógena (ligandos) a los receptores 5-HT₆.

Las enfermedades que pueden tratarse con los compuestos según la invención se caracterizan frecuentemente por un desarrollo progresivo, es decir, los estados descritos anteriormente cambian con el transcurso del tiempo; comúnmente la gravedad aumenta y los estados pueden combinarse posiblemente entre sí, o pueden aparecer otros estados, además de los ya existentes.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar una gran cantidad de signos, síntomas y/o defectos relacionados con los trastornos del sistema nervioso central y, en particular, los estados mencionados anteriormente. Estos signos, síntomas y/o defectos incluyen, por ejemplo, una relación alterada con la realidad, falta de perspicacia y de capacidad para cumplir las normas sociales convencionales o las exigencias de la vida, cambios en el temperamento, cambios en los deseos individuales, tales como hambre, sueño, sed, etcétera, y en el estado de ánimo, alteraciones en la capacidad para observar y combinar, cambios en la personalidad, en particular labilidad emocional, alucinaciones, alteraciones del ego, distractibilidad, ambivalencia, autismo, despersonalización y percepciones falsas, ideas delirantes, habla cantada, falta de sincinesia, marcha a pasos cortos, postura flexionada del tronco y las extremidades, temblores, pobreza de expresión facial, habla monótona, depresiones, apatía, espontaneidad y capacidad de decisión impedidas, capacidad asociativa empobrecida, ansiedad, agitación nerviosa, tartamudeo, fobia social, alteraciones de pánico, síntomas de abstinencia asociados con 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, rotatorio 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 la recaída o profilaxis de fases, así como el tratamiento de signos, síntomas y/o defectos agudos o crónicos. El tratamiento puede estar orientado hacia los síntomas, por ejemplo, para producir la supresión de los síntomas. Puede efectuarse a lo largo de un período corto, puede estar orientado a medio plazo o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo, dentro del contexto de una terapia de mantenimiento.

Los compuestos según la invención preferiblemente son apropiados para tratar enfermedades del sistema nervioso central, más preferiblemente, para tratar disfunciones cognitivas, y en particular para tratar disfunciones cognitivas asociadas con la esquizofrenia o con la enfermedad de Alzheimer.

Según otro aspecto de la invención, los compuestos de la presente invención son particularmente apropiados para tratar enfermedades de adicción provocadas por ejemplo por el abuso de sustancias psicotrópicas, tales como productos farmacéuticos, narcóticos, nicotina o alcohol, incluyendo trastornos psíquicos y alteraciones de la conducta relacionados con los mismos. Los compuestos de la presente invención también son asimismo particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades de adicción que no están provocadas por el consumo de sustancias psicotrópicas, tales como el juego (apuestas), incluyendo apuestas problemáticas (juego compulsivo o ludomanía), adicción a juegos de ordenador o videojuegos y adicción a internet. Con respecto a las enfermedades de adicción, el compuesto de la presente invención puede usarse para la terapia durante la adicción y también para prevenir las recaídas en la adicción.

Según otro aspecto de la invención los compuestos de fórmulas (I) y (I'), sus sales y sus N-óxidos son particularmente apropiados para tratar trastornos nutricionales, tales como obesidad, así como enfermedades relacionados con los mismos, tales como enfermedades cardiovasculares, enfermedades digestivas, enfermedades respiratorias, cáncer o diabetes tipo 2.

- 5 Dentro del contexto del tratamiento, el uso según la invención de los compuestos descritos implica un método. En este método, se administra una cantidad eficaz de uno o más compuestos, comúnmente formulados según la práctica farmacéutica y veterinaria, al individuo que va a tratarse, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, un animal productivo o un animal doméstico. La indicación de tal tratamiento y la forma en que tiene lugar depende del caso individual y se somete a la evaluación médica (diagnóstico) que tiene en consideración signos, síntomas y/o defectos que están presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o defectos particulares, y otros factores.

- 10 Comúnmente, el tratamiento se efectúa por medio de administración diaria única o repetida, cuando sea apropiado conjuntamente, o alternando, con otros compuestos activos o preparaciones que contienen compuestos activos, de modo que al individuo que va a tratarse preferiblemente se le se administra una dosis diaria de desde aproximadamente 0,1 hasta 1000 mg/kg de peso corporal, en el caso de administración oral, o de desde aproximadamente 0,1 hasta 100 mg/kg de peso corporal, en el caso de administración parenteral.

- 15 La invención también se refiere a la producción de composiciones farmacéuticas para tratar un individuo, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, un animal productivo o un animal doméstico. Por tanto, los compuestos de fórmulas I o I', sus sales y sus N-óxidos se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable junto con al menos un compuesto según la invención, y cuando sea apropiado, otros compuestos activos. Estas composiciones pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía rectal, por vía transdérmica, por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía intramuscular o por vía intranasal.

- 20 Los ejemplos de formulaciones farmacéuticas apropiadas son formas medicinales sólidas, tales como polvos, gránulos, comprimidos, en particular, comprimidos de película, pastillas para chupar, sobres, sellos, comprimidos recubiertos de 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 emplastos, y también formas medicinales líquidas, tales como disoluciones, emulsiones, en particular emulsiones de aceite en agua, suspensiones, por ejemplo, lociones, preparaciones para inyección y preparaciones para infusión, y gotas para los ojos y gotas para los oídos. También pueden usarse dispositivos de liberación implantados para administrar inhibidores según la invención. Además, también es posible usar liposomas o microesferas.

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

- 35 Se enumeran excipientes apropiados en las monografías médicas para especialistas. Además, las formulaciones pueden comprender portadores farmacéuticamente aceptables o sustancias auxiliares habituales, tales como deslizantes; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; conservantes; antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizadores de la emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes enmascaradores del olor; correctores del sabor; resinas; hidrocoloides; disolventes; solubilizantes; agentes neutralizantes; aceleradores de la difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes de reengrasamiento o sobreengrasamiento; materias primas para ungüentos, cremas o aceites; derivados de silicona; auxiliares de dispersión; estabilizadores; esterilizantes; bases para supositorios; auxiliares para comprimidos, tales como aglutinantes, cargas, deslizantes, disgregantes o recubrimientos; propelentes; agentes desecantes; opacador; espesantes; ceras; plastificantes y aceites minerales blancos. En este sentido, una formulación se basa en el conocimiento de especialistas tal 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], 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la presente invención.

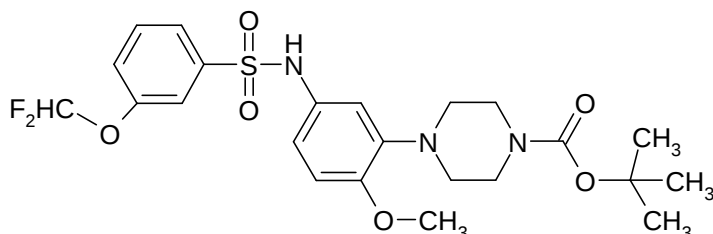
- 50 Los compuestos se caracterizaron o bien mediante RMN de protones en d₆-dimetilsulfóxido o d-cloroformo en un instrumento de RMN a 400 MHz o 500 MHz (Bruker AVANCE), o bien mediante espectrometría de masas, generalmente registrada por medio de HPLC-EM en un gradiente rápido sobre material C18 (modo de ionización por electrospray (ESI)), o punto de fusión.

- 55 Las propiedades espectrales de resonancia magnética nuclear (RMN) se refieren a los desplazamientos químicos (δ) expresados en partes por millón (ppm). El área relativa de los desplazamientos en el espectro de ¹H-RMN corresponde al número de átomos de hidrógeno para un tipo funcional particular en la molécula. La naturaleza del

desplazamiento, en lo que respecta a la multiplicidad, se indica como singlete (s), singlete ancho (s. a.), doblete (d), doblete ancho (d a.), triplete (t), triplete ancho (t a.), cuarteto (q), quinteto (quint.) y multiplete (m).

I. Preparación de los compuestos intermedios II

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1: Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3-difluorometoxi-bencenosulfonilamino)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-carboxílico



1.1 1-(2-Metoxi-5-nitro-fenil)-piperazina

Se añadieron gota a gota 63 ml de ácido sulfúrico 5 M a 60 g de 1-(2-metoxifenil)-piperazina disponible comercialmente (312 mmol) a lo largo de 30 minutos a 0°C, seguido por la adición de 306 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se agitó la mezcla durante 90 minutos. Entonces se añadieron 25,2 g de nitrato de potasio (249,65 mmol) en porciones a lo largo de 1 h. Después de agitar durante 3 h, se añadieron otros 3,16 g de nitrato de potasio (31,2 mmol). Una vez completa la reacción, se vertió la mezcla sobre 1 kg de agua helada y se ajustó el pH a pH 12 con hidróxido de sodio acuoso. Se añadieron 300 ml de agua, se extrajo la fase acuosa tres veces con 300 ml de acetato de etilo cada vez. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida produciendo 48,7 g de producto crudo. Se disolvió este material en una pequeña cantidad de dietil éter. La cristalización comenzó al rasparse la superficie de vidrio. Se filtró el residuo, se lavó con dietil éter frío y se secó produciendo 34,2 g del compuesto del título.

ESI-EM: 238,1 [M+H]⁺ ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7,9 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,0 (m, 4H), 285 (m, 4H), 0,1 (s, 1H), 9,8-9,9 (s, ancho, 2H), 7,5-7,65 (m, 2H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,3 (t, 1H, CH₂F₂), 6,85 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,2 (m, 4H), 3,1 (m, 4H).

1.2 Éster terc-butílico del ácido 4-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-piperazin-1-carboxílico

A una solución de 20 g de 1-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-piperazina (84,29 mmol) en 300 ml de tetrahidrofurano, se le añadieron gota a gota 9,3 g de dicarbonato de di-terc-butilo (88,51 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h, se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en 250 ml de acetato de etilo. Se lavó la disolución dos veces con 150 ml de agua cada vez. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida produciendo 33,1 g del compuesto del título como un aceite amarillento que cristaliza al dejarse en reposo.

ESI-EM: 338,1 [M+H]⁺

1.3 Éster terc-butílico del ácido 4-(5-amino-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico

Se disolvieron 33 g de éster terc-butílico del ácido 4-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-piperazin-1-carboxílico (97,8 mmol) en 450 ml de metanol. Se añadieron 3 g de Pd/C al 10% a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, y se hidrogenó la mezcla de reacción durante 4 h. Se filtró la mezcla de reacción sobre Celite, se evaporó el disolvente y se trató el residuo restante con 100 ml de diisopropiléter. Una vez comenzada la cristalización, se eliminó el disolvente a presión reducida y se secó el producto restante meticulosamente. Se usó este material en etapas posteriores sin purificación adicional.

ESI-EM: 308,4 [M+H]⁺

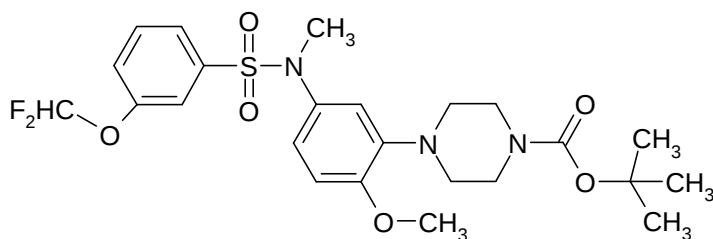
¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7,9 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,0 (m, 4H), 285 (m, 4H), 0,1 (s, 1H), 9,8-9,9 (s, ancho, 2H), 7,5-7,65 (m, 2H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,3 (t, 1H, CH₂F₂), 6,85 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,2 (m, 4H), 3,1 (m, 4H).

1.4 Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3-difluorometoxi-bencenosulfonilamino)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-carboxílico

Se disolvieron 0,745 g de éster terc-butílico del ácido 4-(5-amino-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico (2,423 mmol) en 35 ml de piridina. Se añadieron gota a gota 0,588 g de cloruro de 3-(difluorometoxi)-benceno-sulfonilo y se agitó la mezcla de reacción durante 72 h a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en 40 ml de diclorometano y se lavó la fase orgánica dos veces con 30 ml de cloruro de amonio acuoso saturado. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto tres veces mediante cromatografía en gel de sílice usando diclorometano-metanol, y diclorometano-acetato de etilo como eluyente. Se aislaron 0,94 g del compuesto del título.

ESI-EM: 514,2 [M+H]⁺

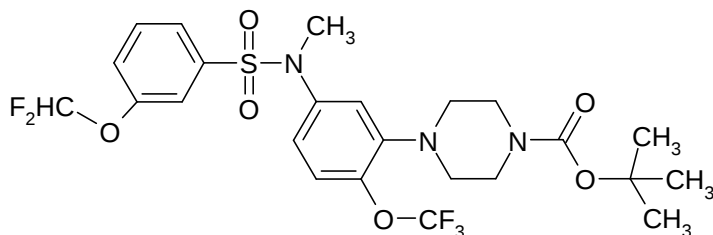
EJEMPLO DE PREPARACIÓN 2: Éster terc-butílico del ácido 4-[5-[(3-difluorometoxi-bencenosulfonil)-metil-amino]-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-carboxílico



A una suspensión de 0,015 g (0,374 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en aceite de parafina) en 2 ml de dimetilformamida se le añadieron 0,16 g de éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3-difluorometoxi-bencenosulfonilamino)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-carboxílico (0,311 mmol) del ejemplo de preparación 1 a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos a 60°C, se añadió gota a gota una solución de 0,053 g de yoduro de metilo (0,374 mmol) en 1 ml dimetilformamida. Se continuó la agitación durante 16 h a temperatura ambiente antes de evaporarse el disolvente. Entonces, se añadieron 15 ml de agua, y se extrajo la fase acuosa dos veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida produciendo 0,156 g del producto del título bruto que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice.

ESI-EM: 528,2 [M+H]⁺

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 3: Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3-difluorometoxi-bencenosulfonilamino)-2-trifluorometoxi-fenil]-piperazin-1-carboxílico



3.1 Éster terc-butílico del ácido 4-(5-nitro-2-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico

Se calentó una mezcla de 0,048 g de acetato de paladio (II) (0,214 mmol) y 0,133 g de BINAP (0,214 mmol) en 7 ml de tolueno hasta 60°C, se agitó durante 10 min. y se añadió gota a gota la suspensión obtenida a una disolución de 0,51 g de 2-bromo-4-nitro-1-(trifluorometoxi)benceno (1,783 mmol), 0,343 g de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,842 mmol) y 0,232 g de terc-butoxido de sodio (2,414 mmol) en 8 ml de tolueno. Se trató la mezcla de reacción así obtenida a 130°C durante 1,5 h en un horno de microondas comercial. Se lavó la fase orgánica con agua, se extrajo la fase acuosa con diclorometano y se extrajeron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó adicionalmente el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice usando un sistema ISCO Companion (eluyente ciclohexano-acetato de etilo 5-25%) produciendo 0,413 g de producto.

ESI-EM: 336,0 (-tBu) [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7,9 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,0 (m, 4H), 2,85 (m, 4H), 0,1 (s, 1H), 9,8-9,9 (s, ancho, 2H), 7,5-7,65 (m, 2H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,3 (t, 1H, CHF₂), 6,85 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,65 (s,

1H). 3,7 (s, 3H), 3,2 (m, 4H), 3,1 (m, 4H).

3.2 Éster terc-butílico del ácido 4-(5-amino-2-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico

Se disolvieron 0,41 g de éster terc-butílico del ácido 4-(5-nitro-2-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico (1,055 mmol) en 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de ácido acético. Se añadieron 0,12 g de paladio/carbón al 10% y se hidrogenó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se filtró el catalizador sobre Celite, se lavó con acetato de etilo y se evaporaron los filtrados combinados hasta sequedad. Se trató el residuo con agua, se ajustó el pH a 9-10 con hidróxido de sodio acuoso 1 N y se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida produciendo 0,372 g del producto.

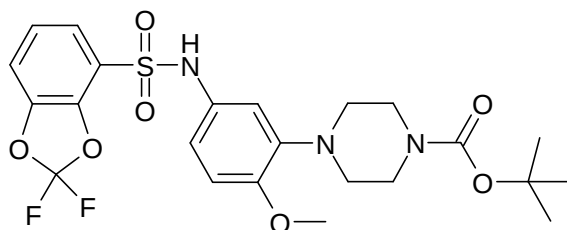
ESI-EM: 362,1 [M+H]⁺

3.3 Éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3-difluorometoxi-bencenosulfonilamino)-2-trifluorometoxi-fenil]-piperazin-1-carboxílico

Se obtuvieron 0,22 g del producto tras la síntesis de éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3-difluorometoxi-bencenosulfonilamino)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-carboxílico. En la etapa final de purificación mediante cromatografía en gel de sílice, se usó ciclohexano-acetato de etilo (10-35%) como eluyente.

ESI-EM: 512,0 (-tBu) [M+H]⁺

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 4: Éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfonyl)-metil-amino]-2-metoxi-fenil}-piperazin-1-carboxílico



Se preparó el compuesto tal como se describe en ejemplo de preparación 1 a partir de éster terc-butílico del ácido 4-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-piperazin-1-carboxílico y reacción con cloruro de (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfonyl) disponible comercialmente.

ESI-EM: 528,2 [M+H]⁺

II. Preparación de los compuestos I

Ejemplo 1:

Clorhidrato de 3-difluorometoxi-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida

Se trataron 0,17 g de éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3-difluorometoxi-bencenosulfonilamino)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-carboxílico (0,331 mmol) del ejemplo de preparación 1 con 1 ml de HCl 5 N en isopropanol durante 3 h a 35°C. Se evaporó el disolvente y se añadieron 5 ml de dietil éter. El producto comenzó a cristalizar al rasparse la superficie de vidrio. Se evaporó el disolvente y se secó el sólido meticulosamente a temperatura ambiente produciendo 0,125 g del compuesto del título.

ESI-EM: 414,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,1 (s, 1H), 9,8-9,9 (s, ancho, 2H), 7,5-7,65 (m, 2H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,3 (t, 1H, CHF₂), 6,85 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,2 (m, 4H), 3,1 (m, 4H).

Ejemplo 2:

Clorhidrato de 3-difluorometoxi-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-N-metil-bencenosulfonamida

Se disolvieron 0,3 g (0,584 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(3-difluorometoxi-bencenosulfonyl)-metil-amino]-2-metoxi-fenil}-piperazin-1-carboxílico del ejemplo de preparación 2 en 8 ml de etanol y se añadieron 0,8 ml de HCl 5 N en isopropanol. Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente produciendo 0,255 g del compuesto del título.

5 ESI-EM: 428,5 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,3-9,5 (s, ancho, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (t, 1H, CHF₂), 7,2 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,5 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,0-3,2 (11H).

Ejemplo 3:

4-Difluorometoxi-N-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida

10 Se añadieron 0,18 ml de cloruro de 4-difluorometoxibencenosulfonyl (1,13 mmol) a una solución de 0,25 g de (1,13 mmol) 4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina en 10 ml de piridina. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Después de la adición de tolueno y diclorometano, se evaporó la mezcla de nuevo dos veces. Se repartió el residuo así obtenido entre diclorometano y cloruro de amonio acuoso al 5%. Se lavó la fase orgánica con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó adicionalmente el producto bruto obtenido mediante HPLC produciendo 0,395 g del compuesto del título deseado.

ESI-EM: 428,1 [M+H]⁺ ¹H-RMN (CDCl₃, 400 Hz): δ [ppm] 7,7 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,6 (t, 1H, CHF₂), 6,5 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,0-3,15 (M, 4H), 2,85 (S, 3H).

Ejemplo 4:

20 Clorhidrato de (4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico

Se preparó el compuesto del título tratando éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfonyl)-metil-amino]-2-metoxi-fenil}-piperazin-1-carboxílico con HCl en éter y diclorometano como disolvente.

ESI-EM: 428,1 [M+H]⁺

25 ¹H-RMN (MeOD, 400 Hz): δ [ppm] 7,5 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,5 (m, 4H), 3,35 (m, 4H).

Ejemplo 5:

[4-Metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico

30 Se obtuvieron 285 mg del producto mediante reacción de clorhidrato de (4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico con formaldehído, triacetoxiborohidruro de sodio y sulfato de sodio en diclorometano.

ESI-EM: 442,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃, 400 Hz): δ [ppm] 7,35 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (t, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,95 (ancho, 4H), 2,75 (ancho, 4H), 2,5 (s, 3H).

Ejemplo 6:

35 3-Difluorometoxi-N-(3-piperazin-1-il-4-trifluorometoxi-fenil)-bencenosulfonamida

40 Se disolvieron 0,22 g de éster terc-butílico del ácido 4-[5-(3-difluorometoxi-bencenosulfonylamino)-2-trifluorometoxi-fenil]-piperazin-1-carboxílico (0,388 mmol) en 5 ml de diclorometano. Se añadieron 1,5 ml de ácido clorhídrico 6 N en isopropanol y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se evaporaron los solventes, se disolvió el residuo en agua y se ajustó el pH a 8-9 con disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. Se formó de ese modo una suspensión blanca, que se extrajo una vez con una mezcla de acetato de etilo y diclorometano. Se filtraron las suspensiones todavía existentes, y se secaron los filtrados orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida produciendo 0,140 g del producto deseado.

ESI-EM: 468,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7,6 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (t, 1H, CHF₂), 7,1 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 2,8 (m, ancho, 8H).

Ejemplo 7:

5 Trifluoroacetato de 2-difluorometoxi-N-(3-piperazin-1-il-4-difluorometoxi-fenil)-bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto partiendo de 2-bromo-4-nitrofenol disponible comercialmente, que se hizo reaccionar con 2-cloro-2,2-difluoroacetofenona (J. Hu *et al.*, J. Org. Chem., 2006, 71, 9845) produciendo 2-bromo-1-difluorometoxi-4-nitro-benceno. El acoplamiento de Buchwald-Hartwig posterior de 2-bromo-1-difluorometoxi-4-nitro-benceno con terc-butiloxycarbonil-piperazina en analogía al ejemplo de preparación 3.1, la reducción del grupo nitro a la anilina correspondiente en analogía al ejemplo de preparación 3.2, el acoplamiento posterior con cloruro de 2-difluorometoxibencenosulfonilo disponible comercialmente en analogía al ejemplo de preparación 1.4 y la desprotección final en condiciones ácidas en analogía al ejemplo 1 produjeron el compuesto del título.

ESI-EM: 450,1 [M+H]⁺

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,4 (s, 1H), 8,7 (s, ancho, 2H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (t, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,2 (ancho, 4H), 3,0 (ancho, 4H).

Ejemplo 8:

Clorhidrato de 5-difluorometoxi-2-metoxi-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto tal como se describe para el ejemplo 1 mediante reacción de éster terc-butílico del ácido 4-(5-amino-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico con cloruro de 5-difluorometoxi-2-metoxibencenosulfonilo disponible comercialmente seguido por desprotección en condiciones ácidas.

ESI-EM: 444,1 [M+H]⁺

Ejemplo 9:

Clorhidrato de 3-difluorometoxi-N-(3-fluoro-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto en analogía al ejemplo 7, partiendo de 1-bromo-3-fluoro-2-metoxi-5-nitrobenceno disponible comercialmente, que se hizo reaccionar con terc-butiloxycarbonil-piperazina en analogía al ejemplo de preparación 3.1 produciendo 1-(N-boc-piperazin-4-il)-3-fluoro-2-metoxi-5-nitrobenceno. La reducción del grupo nitro a la anilina correspondiente en analogía al ejemplo de preparación 3.2, el acoplamiento posterior con cloruro de 3-difluorometoxibencenosulfonilo disponible comercialmente en analogía al ejemplo de preparación 1.4 y la desprotección final del grupo terc-butoxicarbonilo en condiciones ácidas en analogía al ejemplo 1 produjeron el compuesto del título.

ESI-EM: 432,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,6 (s, 1H), 9,6 (s, ancho, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,6 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,2 (s, ancho, 8H).

Ejemplo 10:

35 Clorhidrato de (3-fluoro-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico

Se preparó el compuesto tal como se describe para el ejemplo 9 usando cloruro de 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-sulfonilo disponible comercialmente en lugar de cloruro de 3-difluorometoxibencenosulfonilo.

ESI-EM: 446,1 [M+H]⁺

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,8 (s, ancho, 1H), 8,7 (s, ancho, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,5 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,3 (s, ancho, 4H), 3,1 (s, ancho, 4H).

Ejemplo 11:

Clorhidrato de 3-difluorometoxi-N-[4-(2-fluoroetoxi)-3-piperazin-1-il-fenil]-bencenosulfonamida

- 5 Se preparó el compuesto en analogía al ejemplo 9, partiendo de 2-bromo-1-(2-fluoroetoxi)-4-nitrobenceno disponible comercialmente, que se hizo reaccionar con terc-butil-oxycarbonil-piperazina. La reducción posterior del grupo nitro a la anilina correspondiente dio el compuesto 1-(N-boc-piperazin-4-il)-2-(2-fluoroetoxi)-5-aminobenceno. El acoplamiento posterior de la anilina con cloruro de 3-difluorometoxibencenosulfonilo disponible comercialmente, y la desprotección final del grupo terc-butoxicarbonilo en condiciones ácidas produjeron el compuesto del título.

ESI-EM: 446,2 [M+H]⁺

- 10 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,1 (s, ancho, 1H), 8,6 (s, ancho, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,6 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,2 (s, ancho, 4H), 3,1 (s, ancho, 4H).

Ejemplo 12:

Clorhidrato de (4-(2-fluoroetoxi)-5-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico

Se preparó el compuesto tal como se describe para el ejemplo 9 usando cloruro de 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfonilo disponible comercialmente y 1-(N-boc-piperazin-4-il)-2-(2-fluoroetoxi)-5-aminobenceno del ejemplo 11.

- 15 ESI-EM: 460,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,4 (s, 1H), 8,6 (s, ancho, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,6 (d, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,2 (s, ancho, 4H), 3,1 (s, ancho, 4H).

Ejemplo 13:

Clorhidrato de 3-difluorometoxi-4-metoxi-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida

- 20 Se preparó el compuesto tal como se describe para el ejemplo 1 mediante reacción de éster terc-butílico del ácido 4-(5-amino-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico y cloruro de 3-difluorometoxi-4-metoxibencenosulfonilo disponible comercialmente, seguido por desprotección en condiciones ácidas.

ESI-EM: 444,1 [M+H]⁺

- 25 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,9 (s, 1H), 9,1 (s, ancho, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,7 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,2 (s, ancho, 4H), 3,1 (s, ancho, 4H).

Ejemplo 14:

Trifluoroacetato de 2-difluorometoxi-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida

- 30 Se preparó el compuesto tal como se describe para el ejemplo 1 mediante reacción de éster terc-butílico del ácido 4-(5-amino-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico con cloruro de 2-difluorometoxibencenosulfonilo disponible comercialmente seguido por desprotección en condiciones ácidas.

ESI-EM: 414,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,0 (s, 1H), 8,7 (s, ancho, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,7 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,2 (s, ancho, 4H), 3,0 (s, ancho, 4H).

Ejemplo 15:

- 35 Clorhidrato de 4-difluorometoxi-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto tal como se describe para el ejemplo 1 mediante reacción de éster terc-butílico del ácido 4-(5-amino-2-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico con cloruro de 4-difluorometoxibencenosulfonilo disponible comercialmente seguido por desprotección.

ESI-EM: 414,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,0 (s, 1H), 8,95 (s, ancho, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,65 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,2 (s, ancho, 4H), 3,05 (s, ancho, 4H).

Ejemplo 16:

Clorhidrato de 3-difluorometoxi-N-etil-N-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida

- 5 Se preparó el compuesto en analogía a los métodos descritos para el ejemplo de preparación 2 y los ejemplos 1 y 5 a partir de éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(3-difluorometoxibencenosulfonil)-amino]-2-metoxifenil}-piperazin-1-carboxílico, que se hizo reaccionar con hidruro de sodio y bromuro de etilo produciendo éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(3-difluorometoxi-bencenosulfonil)-etil-amino]-2-metoxi-fenil}-piperazin-1-carboxílico, que se desprotegió y posteriormente se sometió a aminación reductora con formaldehído acuoso y triacetoxiborohidruro de sodio tal como se describió para el ejemplo 5 produciendo el compuesto del título.

ESI-EM: 456,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11,3 (s, ancho, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,4 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,75 (d, 3H), 0,95 (t, 3H).

15 Ejemplo 17:

Clorhidrato de 3-difluorometoxi-N-(3-fluoropropil)-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida

- Se preparó el compuesto en analogía a los métodos descritos para el ejemplo de preparación 2 y el ejemplo 1 a partir de éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(3-difluorometoxibencenosulfonil)-amino]-2-metoxi-fenil}-piperazin-1-carboxílico, que se hizo reaccionar con hidruro de sodio y 3-fluoro-1-bromopropano produciendo éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(3-difluorometoxi-bencenosulfonil)-(3-fluoropropil)amino]-2-metoxi-fenil}-piperazin-1-carboxílico, que se desprotegió produciendo el compuesto del título.

ESI-EM: 474,1 [M+H]⁺

- ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,3 (s, ancho, 2H), 7,7 (t, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,4 (t, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 3,15 (s, ancho, 4H), 3,05 (s, ancho, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,7 (m, 1H).

Ejemplo 18:

Clorhidrato de 3-difluorometoxi-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-N-propil-bencenosulfonamida

- Se preparó el compuesto en analogía a los métodos descritos para el ejemplo de preparación 2 y el ejemplo 1 a partir de éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(3-difluorometoxibencenosulfonil)-amino]-2-metoxi-fenil}-piperazin-1-carboxílico, que se hizo reaccionar con hidruro de sodio y 1-bromopropano produciendo éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(3-difluorometoxi-bencenosulfonil)-propilamino]-2-metoxi-fenil}-piperazin-1-carboxílico, que se desprotegió produciendo el compuesto del título.

ESI-EM: 456,1 [M+H]⁺

- ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,4 (s, ancho, 2H), 7,7 (t, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,4 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 0,8 (t, 3H).

Ejemplo 19:

Trifluoroacetato de N-(2-cloro-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-3-difluorometoxi-bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto mediante reacción de clorhidrato de N-(4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-3-difluorometoxibencenosulfonamida con 3 equivalentes de monoclورو de yodo.

- 40 ESI-EM: 448,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,0 (s, 1H), 9,0 (s, ancho, 2H), 7,6 (t, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,2 (ancho, 4H), 3,0 (ancho, 4H).

Ejemplo 20:

Clorhidrato de 3-difluorometoxi-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-4-trifluorometoxi-fenil]-bencenosulfonamida

5 Se preparó el compuesto mediante reacción de 3-difluorometoxi-N-[3-(piperazin-1-il)-4-trifluorometoxifenil]-bencenosulfonamida (compuesto del ejemplo 6) con formaldehído acuoso y triacetoxiborohidruro de sodio tal como se describió para el ejemplo 5.

ESI-EM: 482,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11,2 (ancho, 1H), 10,8 (ancho, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,2 (m, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,0-3,4 (ancho, 8H), 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 21:

10 Clorhidrato de [4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico

Se preparó el compuesto mediante reacción de clorhidrato de [4-metoxi-3-(4-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico (compuesto del ejemplo 23) con formaldehído acuoso y triacetoxiborohidruro de sodio tal como se describió para el ejemplo 5.

ESI-EM: 456,1 [M+H]⁺

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11,2 (ancho, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,3 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,6 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,1-3,5 (ancho, 8H), 2,75 (s, 3H).

Ejemplo 22:

Clorhidrato de etil-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico

20 Se preparó el compuesto mediante reacción de éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfonil)-metil-amino]-2-metoxi-fenil}-piperazin-1-carboxílico con hidruro de sodio y bromuro de etilo, y desprotección posterior del grupo terc-butoxicarbonilo con ácido clorhídrico en isopropanol.

ESI-EM: 456,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,5 (s, ancho, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,3 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,5 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,15 (ancho, 4H), 3,05 (ancho, 4H), 1,0 (t, 3H).

Ejemplo 23:

25 Clorhidrato de metil-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico

30 Se preparó el compuesto mediante reacción de éster terc-butílico del ácido 4-{5-[(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-sulfonil)-metil-amino]-2-metoxi-fenil}-piperazin-1-carboxílico con hidruro de sodio y yoduro de metilo en analogía al ejemplo de preparación 3 y desprotección posterior del grupo terc-butoxicarbonilo con ácido clorhídrico en isopropanol.

ESI-EM: 442,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,5 (s, ancho, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,3 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,6 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,15 (ancho, 4H), 3,1 (ancho, 4H).

Ejemplo 24:

35 Clorhidrato de 3-difluorometoxi-N-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto mediante reacción de clorhidrato de 3-difluorometoxi-N-[4-metoxi-3-(piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-bencenosulfonamida (compuesto del ejemplo 2) con formaldehído acuoso y triacetoxiborohidruro de sodio como se describió para el ejemplo 5.

ESI-EM: 442,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11,3 (s, ancho, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,5 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,3-3,5 (m, 4H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,1 (s, 3H), 2,9 (m, 2H), 2,75 (d, 3H).

Ejemplo 25:

5 3-Difluorometoxi-N-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto mediante reacción de clorhidrato de 3-difluorometoxi-N-[4-metoxi-3-(piperazin-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida (compuesto del ejemplo 1) con formaldehído acuoso y triacetoxiborohidruro de sodio tal como se describió para el ejemplo 5.

ESI-EM: 428,1 [M+H]⁺

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,9 (s, ancho, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,5 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 2,8 (ancho, 4H), 2,4 (ancho, 4H), 2,2 (s, 3H).

Ejemplo 26:

Clorhidrato de 3-difluorometoxi-N-(4-fluoro-3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida

15 Se preparó el compuesto en analogía al ejemplo 9, partiendo de 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenceno disponible comercialmente, que se hizo reaccionar con terc-butil-oxicarbonil-piperazina. La reducción posterior del grupo nitro a la anilina correspondiente dio el compuesto 1-(N-boc-piperazin-4-il)-2-fluoro-5-aminobenceno. El acoplamiento posterior de la anilina con cloruro de 3-difluorometoxibencenosulfonilo disponible comercialmente y la desprotección final del grupo terc-butoxicarbonilo en condiciones ácidas produjeron el compuesto del título.

ESI-EM: 402,1 [M+H]⁺

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,4 (s, 1H), 9,3 (s, ancho, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 3,2 (s, ancho, 4H), 3,1 (s, ancho, 4H).

Ejemplo 27:

Clorhidrato de (4-fluoro-3-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico

25 Se preparó el compuesto en analogía al ejemplo 26 usando cloruro de 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfonilo disponible comercialmente en lugar de cloruro de 3-difluorometoxibencenosulfonilo.

ESI-EM: 416,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,7 (s, 1H), 8,7 (s, ancho, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 3,3 (s, ancho, 4H), 3,1 (s, ancho, 4H).

Ejemplo 28:

30 Clorhidrato de 3-difluorometoxi-N-(3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto tal como se describió para el ejemplo 1 mediante reacción de éster terc-butílico del ácido 4-(5-aminofenil)-piperazin-1-carboxílico con cloruro de 3-difluorometoxibencenosulfonilo disponible comercialmente seguido por desprotección en condiciones ácidas.

ESI-EM: 384,2 [M+H]⁺

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,3 (s, 1H), 9,1 (s, ancho, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,7 (m, 2H), 6,6 (d, 1H), 3,24 (s, ancho, 4H), 3,18 (s, ancho, 4H).

Ejemplo 29:

Clorhidrato de (3-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico

Se preparó el compuesto tal como se describió para el ejemplo 28 mediante reacción de éster terc-butílico del ácido 4-(5-aminofenil)-piperazin-1-carboxílico con cloruro de 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-sulfonilo disponible comercialmente seguido por desprotección en condiciones ácidas.

ESI-EM: 398,1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,7 (s, 1H), 9,0 (s, ancho, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,7 (m, 2H), 6,6 (d, 1H), 3,2 (ancho, 8H).

Ejemplo 30:

Trifluoroacetato de 2-difluorometoxi-N-(3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida

- 10 Se preparó el compuesto tal como se describió para el ejemplo 28 mediante reacción de éster terc-butílico del ácido 4-(5-aminofenil)-piperazin-1-carboxílico con cloruro de 2-difluorometoxibencenosulfonilo disponible comercialmente seguido por desprotección en condiciones ácidas.

ESI-EM: 384,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7,9 (d, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (m, 2H), 2,9 (m, 4H), 2,8 (m, 4H).

15 Ejemplo 31:

Trifluoroacetato de 3-difluorometoxi-4-metoxi-N-(3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto tal como se describió para el ejemplo 28 mediante reacción de éster terc-butílico del ácido 4-(5-aminofenil)-piperazin-1-carboxílico con cloruro de 3-difluorometoxi-4-metoxifenilsulfonilo disponible comercialmente seguido por desprotección en condiciones ácidas.

- 20 ESI-EM: 414,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7,6 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,4 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 2,9 (s, ancho, 4H), 2,75 (s, ancho, 4H).

III. Investigaciones biológicas

Desplazamiento de radioligandos que se unen a los siguientes receptores humanos clonados

- 25 1. Preparación de membranas mediante tratamiento ultrasónico y centrifugación diferencial

- Se lavaron células procedentes de líneas celulares clonales estables que expresaban el correspondiente receptor (receptores 5-HT₆, α1-adrenérgico, de dopamina D₂ o de histamina H₁) con PBS (sin Ca⁺⁺, Mg⁺⁺) y se recogieron en PBS con EDTA al 0,02%. Se recogieron las células mediante centrifugación a 500 g durante 10 min. a 4°C, se lavaron con PBS y se centrifugaron (500 g, 10 min. 4°C). Se almacenaron los sedimentos a -80°C hasta su uso. Para la preparación de membranas, se resuspendió el sedimento celular descongelado en tampón de sacarosa enfriado con hielo (sacarosa 0,25 M, Hepes 10 mM (pH 7,4), fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM (PMSF) en DMSO, 5 µg/ml de pepstatina-A, EDTA 3 mM, bacitracina al 0,025%) y se homogeneizó con un sonicador Branson W-250 (parámetros: temporizador 4; control de salida 3; constante de ciclo de trabajo; de 2 a 3 ciclos). Se comprobó la rotura de las células con ayuda de un microscopio. Se sedimentaron las células sin romper restantes a 1.000 g durante 10 min. a 4°C. Entonces se centrifugó el sobrenadante del tampón de sacarosa a 60.000 g durante 1 h a 4°C (Beckman Ultracentrifuge XL 80). Se resuspendió el sedimento en 30 ml de tampón Tris enfriado con hielo (TRIS 20 mM (pH 7,4), 5 µg/ml de pepstatina A, PMSF 0,1 mM, EDTA 3 mM) pipeteando a través de una pipeta serológica de 10 ml y se centrifugó durante 1 hora a 4°C a 60.000 g. Se llevó a cabo una resuspensión final en un pequeño volumen de tampón Tris enfriado con hielo (véase anteriormente) presionando a través de una pipeta serológica seguido por tratamiento ultrasónico con un sonicador Branson W-250 (parámetros: temporizador 1; control de salida 3; constante de ciclo de trabajo; 1 ciclo). Se determinó la concentración de proteínas (Kit BCA; Pierce) y se almacenaron alícuotas a -80°C o en nitrógeno líquido para su almacenamiento a largo plazo.

2. Experimentos de unión al receptor

Todos los experimentos de unión al receptor se llevaron a cabo en el tampón de ensayo correspondiente en un

volumen total de 200 μ l en presencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba (de 10^{-5} M a 10^{-9} M, dilución en serie de diez veces, determinaciones por duplicado). Los ensayos se terminaron mediante filtración sobre placas Packard Unifilter (GF/C o GF/B) empapadas previamente con polietilenimina (PEI al 0,1% o 0,3%) con un colector de placas de 96 pocillos Tomtec MachIII U. Después de haber secado las placas durante 2 horas a 55°C en una cámara de secado, se añadió cóctel de centelleo (BetaPlate Scint; PerkinElmer). Se midió la radioactividad en un instrumento Microbeta Trilux dos horas después de la adición de la mezcla de centelleo. Se analizaron los datos procedentes del recuento de centelleo líquido mediante un análisis iterativo de regresión no lineal usando el programa Statistical Analysis System (SAS): un programa similar a "LIGAND" tal como se describe por Munson y Rodbard (Analytical Biochemistry 107, 220-239 (1980).

a) Ensayo de unión al receptor 5-HT₆

Se cultivaron células HEK293 que expresaban de manera estable el receptor h-5-HT₆ (secuencia de referencia del NCBI: XM 001435) en medio RPMI1640 complementado con HEPES 25 mM, suero fetal bovino al 10% y glutamina 1-2 mM. La preparación de la membrana se llevó a cabo según se describe en la sección 1. Para estas membranas, se determinó una K_D de 1,95 nM para el [³H]-LSD (dietilamida del ácido lisérgico; Amersham, TRK1038) por medio de experimentos de unión de saturación. El día del ensayo, se descongelaron las membranas, se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 5 mM, ácido ascórbico al 0,1%, pargilina 10 μ M, pH 7,4) hasta una concentración de 8 μ g de proteína/ensayo y se homogeneizaron mediante agitación suave con vórtex. Para los estudios de inhibición, se incubó [³H]-dietilamida del ácido lisérgico 1 nM en presencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba en tampón de ensayo. Se definió la unión no específica con metiotepina 1 μ M. La reacción de unión se llevó a cabo durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Durante la incubación, se agitaron las placas a 100 rpm sobre un agitador de placas y se terminó mediante filtración sobre placas Packard Unifilter GF/C (PEI al 0,1%), seguido de 2 ciclos de lavado con Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 5 mM enfriado con hielo.

a) Ensayo de unión al receptor de dopamina D₂

Se cultivaron células HEK293 que expresaban de manera estable el receptor de dopamina D₂ (secuencia de referencia del NCBI: NM_000795) en medio RPMI1640 complementado con HEPES 25 mM, suero fetal bovino al 10% y glutamina 1-2 mM. La preparación de la membrana se llevó a cabo según se describe en la sección 1. Para estas membranas se determinó una K_D de 0,22 nM para [¹²⁵I]-yodospiperona (PerkinElmer Life Sciences, NEX284) por medio de experimentos de unión de saturación. El día del ensayo, se descongelaron las membranas, se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, MgCl₂ 5 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1,5 mM, pH 7,4) hasta una concentración de 15 μ g de proteína/ensayo y se homogeneizaron mediante agitación suave con vórtex. Para los estudios de inhibición, se incubó [¹²⁵I]-yodospiperona 0,01 nM (PerkinElmer Life Sciences, NEX284) en presencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba en tampón de ensayo. Se definió la unión no específica con haloperidol 1 μ M. La reacción de unión se llevó a cabo durante 1 hora a temperatura ambiente y se terminó mediante filtración sobre placas Packard Unifilter GF/B (PEI al 0,1%), seguido por 6 ciclos de lavado con una solución de polietilenglicol al 7% enfriada con hielo.

b) Ensayo de unión al receptor α_1 -adrenérgico

Se cultivaron células CHO-K₁ que expresaban de manera estable el receptor α_1 -adrenérgico (secuencia de referencia del NCBI: NM_033303) en medio RPMI1640 complementado con HEPES 25 mM, suero fetal bovino al 10% y glutamina 1-2 mM. La preparación de la membrana se llevó a cabo según se describe en la sección 1. Para estas membranas se determinó una K_D de 0,12 nM para [³H]-prazosina (PerkinElmer Life Sciences, NET823) por medio de experimentos de unión de saturación. El día del ensayo, se descongelaron las membranas, se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4) hasta una concentración de 4 μ g de proteína/ensayo y se homogeneizaron mediante agitación suave con vórtex. Para los estudios de inhibición, se incubó [³H]-prazosina 0,1 nM (PerkinElmer Life Sciences, NET823) en presencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba en tampón de ensayo. Se definió la unión no específica con fentolamina 1 μ M. La reacción de unión se llevó a cabo durante 1 hora a temperatura ambiente y se terminó mediante filtración sobre placas Packard Unifilter GF/C (PEI al 0,1%), seguido por 3 ciclos de lavado con tampón de ensayo enfriado con hielo.

c) Ensayo de unión al receptor H₁

Se cultivaron células CHO-K₁ que expresaban de manera estable el receptor de histamina H₁ (Euroscreen-ES-390-C, secuencia de referencia del NCBI: NM_000861) en medio RPMI1640 complementado con HEPES 25 mM, suero fetal bovino al 10% y glutamina 1-2 mM. La preparación de la membrana se llevó a cabo según se describe en la sección 1. Para estas membranas se determinó una K_D de 0,83 nM para [³H]-pirilamina (PerkinElmer Life Sciences, NET594) por medio de experimentos de unión de saturación. El día del ensayo, se descongelaron las membranas, se diluyeron en tampón de ensayo (Na₂HPO₄ 50 mM, KH₂PO₄ 50 mM, pH 7,4) hasta una concentración de 6 μ g de proteína/ensayo y se homogeneizaron mediante agitación suave con vórtex. Para los estudios de inhibición, se incubó [³H]-pirilamina 1 nM (PerkinElmer Life Sciences, NET594) en presencia de diversas concentraciones de

compuesto de prueba en tampón de ensayo. Se definió la unión no específica con pirilamina 1 μ M. La reacción de unión se llevó a cabo durante 50 minutos a temperatura ambiente y se terminó mediante filtración sobre placas Packard Unifilter GF/C (PEI al 0,3%), seguido por 2 ciclos de lavado con tampón de ensayo enfriado con hielo.

3. Análisis de los datos

- 5 Se analizaron los datos procedentes del recuento de centelleo líquido mediante análisis iterativo de regresión no lineal usando el programa Statistical Analysis System (SAS): un programa similar a "LIGAND" tal como se describe por Munson y Rodbard (Anal. Biochem. 1980, 107, 220-239). El ajuste se llevó a cabo según las fórmulas descritas por Feldman (Anal. Biochem. 1972, 48, 317-338). Los valores de CI_{50} , nH y K_i se expresaron como medias geométricas. Para receptores con una baja afinidad por el compuesto de prueba, en los que la mayor concentración de compuesto de prueba inhibió menos del 30% de la unión específica del radioligando, se determinaron los valores K_i según la ecuación de Cheng y Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 2099-2108) y se expresaron como mayor que ($>$).

15 Los resultados de los estudios de unión al receptor se expresan como constantes de unión al receptor $K_i(5-HT_6)$, $K_i(D_2)$, $K_i(\alpha_1\text{-adrenérgico})$ y $K_i(H_1)$, respectivamente, tal como se describió anteriormente en el presente documento, y se facilitan en la tabla I.

20 En estas pruebas, los compuestos según la invención muestran muy buenas afinidades por el receptor 5-HT₆ ($K_i < 250$ nM o < 50 nM o < 20 nM y frecuentemente < 10 nM). Además, esos compuestos se unen de manera selectiva al receptor 5-HT₆, en comparación con la afinidad por los receptores D₂, α_1 -adrenérgico o H₁. Estos compuestos muestran pequeñas afinidades por los receptores D₂, α_1 -adrenérgico o H₁ ($K_i > 250$ nM o > 1000 nM y frecuentemente > 10000 nM).

Ejemplo 1 $K_i(5HT_6) < 10$ nM.

Ejemplo 2 $K_i(5HT_6) < 20$ nM.

Ejemplo 3 $K_i(5HT_6) < 20$ nM.

Ejemplo 4 $K_i(5HT_6) < 10$ nM.

25 **Ejemplo 6 $K_i(5HT_6) < 20$ nM.**

Ejemplo 7 $K_i(5HT_6) < 50$ nM

Ejemplo 8 $K_i(5HT_6) < 10$ nM

Ejemplo 9 $K_i(5HT_6) < 50$ nM

Ejemplo 10 $K_i(5HT_6) < 10$ nM

30 **Ejemplo 11 $K_i(5HT_6) < 10$ nM**

Ejemplo 12 $K_i(5HT_6) < 50$ nM

Ejemplo 13 $K_i(5HT_6) < 10$ nM

Ejemplo 14 $K_i(5HT_6) < 10$ nM

Ejemplo 15 $K_i(5HT_6) < 50$ nM

35 **Ejemplo 16 $K_i(5HT_6) < 10$ nM**

Ejemplo 17 $K_i(5HT_6) < 50$ nM

Ejemplo 18 $K_i(5HT_6) < 50$ nM

Ejemplo 19 $K_i(5HT_6) < 50$ nM

Ejemplo 20 $K_i(5HT_6) < 10$ nM

Ejemplo 21 Ki (5HT₆) < 50 nM

Ejemplo 22 Ki (5HT₆) < 50 nM

Ejemplo 23 Ki (5HT₆) < 50 nM

Ejemplo 24 Ki (5HT₆) < 10 nM

5 **Ejemplo 25 Ki (5HT₆) < 10 nM**

Ejemplo 26 Ki (5HT₆) < 50 nM

Ejemplo 27 Ki (5HT₆) < 50 nM

Ejemplo 28 Ki (5HT₆) < 50 nM

Ejemplo 29 Ki (5HT₆) < 10 nM

10 **Ejemplo 30 Ki (5HT₆) < 10 nM**

Ejemplo 31 Ki (5HT₆) < 50 nM

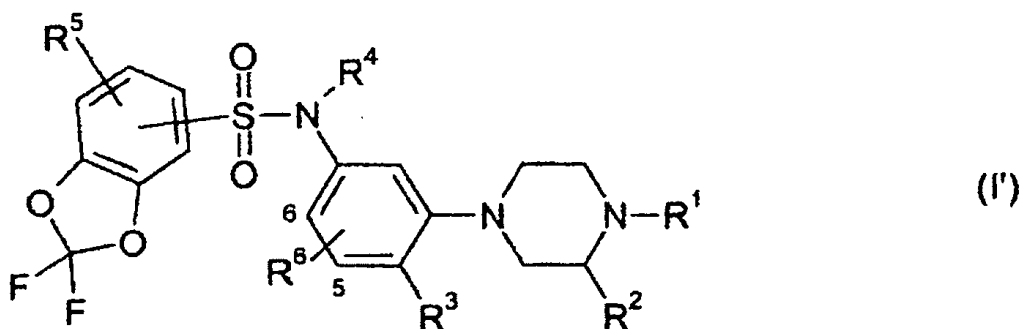
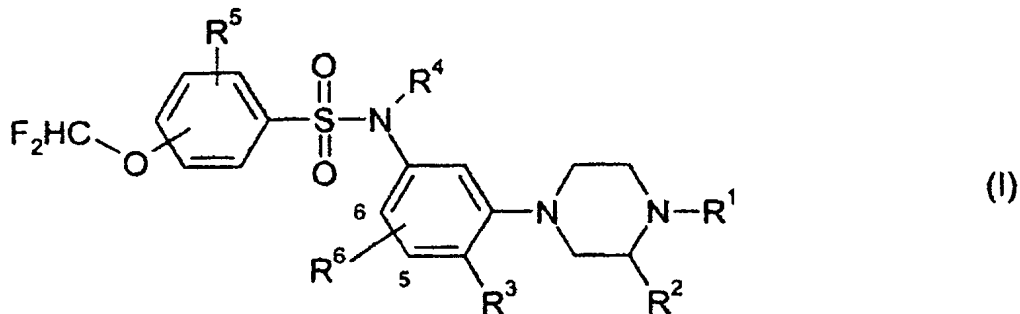
3. Determinación de la estabilidad metabólica

Se determinó la actividad metabólica de los compuestos de la invención en el siguiente ensayo analizando la vida media microsomal. Se incuban las sustancias de prueba en una concentración de 0,5 µM tal como sigue:

- 15 Se incubaba previamente la sustancia de prueba 0,5 µM junto con microsomas hepáticos de diversas especies (0,25 mg de proteína/ml) en tampón fosfato de potasio 0,05 M pH 7,4 en placas de microtitulación a 37°C durante 5 min. La reacción se inicia añadiendo NADPH (1 mg/ml). Se toman alícuotas después de 0, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos, y se detiene la reacción con el mismo volumen de acetonitrilo y se enfría. Se determinan las concentraciones de compuestos de prueba restantes mediante análisis de cromatografía líquida- espectrometría de masas. Se calculan los valores de aclaramiento intrínsecos usando la constante de velocidad de eliminación del agotamiento del compuesto de prueba.
- 20

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de bencenosulfonanilida de fórmulas I y I'



5 en los que

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es hidrógeno o metilo;

R³ hidrógeno, flúor, alcoxilo C₁-C₂ o alcoxilo C₁-C₂ fluorado;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ fluorado

10 R⁵ es hidrógeno, flúor, alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂ fluorado, alcoxilo C₁-C₂ o alcoxilo C₁-C₂ fluorado; y

R⁶ es hidrógeno, flúor o cloro;

y sales de adición de ácidos fisiológicamente toleradas y los N-óxidos de los mismos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R¹ es hidrógeno.

3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R² es hidrógeno.

15 4. Compuestos según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que R² es metilo.

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que R³ es metoxilo.

6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que R³ es hidrógeno o flúor.

7. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₂.

8. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que R⁵ es hidrógeno.

20 9. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en los que R⁵ es metoxilo o difluorometoxilo.

10. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que R⁶ es hidrógeno.

11. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que R^5 y R^6 son hidrógeno, R^3 se selecciona del grupo que consiste en alcoxilo C_1-C_2 y alcoxilo C_1-C_2 fluorado y R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo C_1-C_2 .
- 5 12. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en los que se cumplen una o más de las siguientes condiciones a), b), c) o d):
- a) R^5 se selecciona del grupo que consiste en flúor, alquilo C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2 fluorado, alcoxilo C_1-C_2 o alcoxilo C_1-C_2 fluorado;
- b) R^6 es flúor o cloro;
- c) R^3 es hidrógeno o flúor; y/o
- 10 d) R^4 es alquilo C_3-C_4 o alquilo C_1-C_4 fluorado.
13. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que el radical $OCHF_2$ en la fórmula I se ubica en el anillo de benceno en la posición orto con respecto al grupo sulfonilo.
14. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en los que el radical $OCHF_2$ en las fórmulas I se ubica en el anillo de benceno en la posición meta con respecto al grupo sulfonilo.
- 15 15. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en los que el radical $OCHF_2$ en la fórmula I se ubica en el anillo de benceno en la posición para con respecto al grupo sulfonilo.
16. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo que consiste en:
- 3-Difluorometoxi-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida
- 3-Difluorometoxi-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-N-metil-bencenosulfonamida
- 20 4-Difluorometoxi-N-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)fenil]-bencenosulfonamida
- (4-Metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico
- [4-Metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico
- 3-Difluorometoxi-N-(3-piperazin-1-il-4-trifluorometoxi-fenil)-bencenosulfonamida
- 2-Difluorometoxi-N-(3-piperazin-1-il-4-difluorometoxi-fenil)-bencenosulfonamida
- 25 5-Difluorometoxi-2-metoxi-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida
- 3-Difluorometoxi-N-(3-fluoro-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida
- (3-Fluoro-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico
- 3-Difluorometoxi-N-[4-(2-fluoroetoxi)-3-piperazin-1-il-fenil]-bencenosulfonamida
- (4-(2-Fluoroetoxi)-5-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico
- 30 3-Difluorometoxi-4-metoxi-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida
- 2-Difluorometoxi-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida
- 4-Difluorometoxi-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida
- 3-Difluorometoxi-N-etil-N-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida
- 3-Difluorometoxi-N-(3-fluoropropil)-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida

- 3-Difluorometoxi-N-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-N-propil-bencenosulfonamida
- N-(2-Cloro-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenil)-3-difluorometoxi-benceno-sulfonamida
- 3-Difluorometoxi-N-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-4-trifluorometoxi-fenil]-bencenosulfonamida
- [4-Metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-metil-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico
- 5 Etil-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico
- Metil-(4-metoxi-3-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico
- 3-Difluorometoxi-N-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-N-metil-bencenosulfonamida
- 3-Difluorometoxi-N-[4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-bencenosulfonamida
- 3-Difluorometoxi-N-(4-fluoro-3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida
- 10 (4-Fluoro-3-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico
- 3-Difluorometoxi-N-(3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida
- (3-Piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-sulfónico
- 2-Difluorometoxi-N-(3-piperazin-1-il-fenil)-bencenosulfonamida y
- las sales fisiológicamente toleradas de estos compuestos.
- 15 17. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un medicamento.
18. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en un medicamento para tratar un trastorno médico seleccionado de enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades de adicción u obesidad.
19. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a
- 20 16, opcionalmente junto con al menos un vehículo o sustancia auxiliar fisiológicamente aceptable.