

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 565**

51 Int. Cl.:
C07C 311/29 (2006.01)
C07C 311/21 (2006.01)
C07D 213/76 (2006.01)
C07D 207/09 (2006.01)
C07C 317/22 (2006.01)
C07C 317/14 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05795920 .7**
96 Fecha de presentación: **14.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1809597**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

54 Título: **Compuestos aminoetil aromáticos adecuados para tratar trastornos que responden a la modulación del receptor de dopamina D3**

30 Prioridad:
14.10.2004 US 618880 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2012

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

72 Inventor/es:
DRESCHER, Karla;
HAUPT, Andreas;
UNGER, Liliane;
TURNER, Sean, C.;
BRAJE, Wilfried y
GRANDEL, Roland

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 380 565 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos aminoetil aromáticos adecuados para tratar trastornos que responden a la modulación del receptor de dopamina D₃

Antecedentes de la Invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos aminoetil aromáticos novedosos. Los compuestos tienen propiedades terapéuticas valiosas y son adecuados, en particular, para tratar enfermedades que responden a la modulación del receptor de dopamina D₃.

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

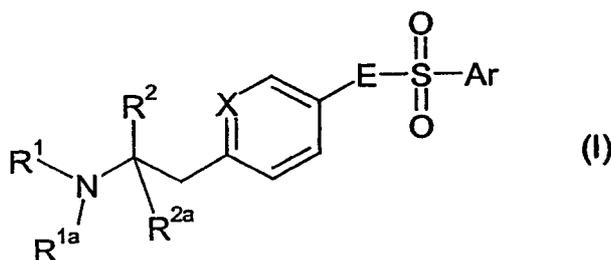
15 Hasta 1990, dos subtipos del receptor de dopamina habían sido claramente definidos farmacológicamente, a saber los receptores D₁ y D₂. Más recientemente, se encontró un tercer subtipo, a saber el receptor de D₃ que parece mediar algunos efectos de antipsicóticos y antiparkinsonianos (J.C. Schwartz *et al.*, The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs, H. Y. Meltzer, Ed. Raven Press, Nueva York 1992, páginas 135-144; M. Dooley *et al.*, Drugs And Aging 1998, 12, 495-514, J.N. Joyce, Pharmacology and Therapeutics 2001, 90, pp. 231-59 "The Dopamine D₃ Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotics and Antiparkinsonian Drugs").

20 Desde entonces, los receptores de dopamina han sido divididos en dos familias. Por un lado, existe el grupo D₂, que consiste en receptores D₂, D₃ y D₄, y, por otro lado, el grupo D₁, que consiste en receptores D₁ y D₅. Mientras que los receptores D₁ y D₂ se distribuyen ampliamente, los receptores D₃ parecen ser regioselectivamente expresados. Así, estos receptores que son preferentemente encontrados en el sistema límbico y las regiones de proyección del sistema de dopamina mesolímbico, especialmente en el núcleo auditivo (nucleus accumbens), pero también en otras regiones, tal como la amígdala. Debido a esta expresión comparativamente regioselectiva, se consideran que los receptores D₃ son una diana que tiene pocos efectos secundarios y se asume que mientras que un ligando D₃ selectivo tendría las propiedades de antipsicóticos conocidos, no tendría sus efectos secundarios neurológicos mediados por el receptor de dopamina D₂ (P. Sokoloff *et al.*, Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 42(1), 224 (1992); P. Sokoloff *et al.* Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics, *Nature*, 347, 146 (1990)).

35 El documento WO 99/58499 da a conocer fenetilaminas sustituidas con fenilsulfonamida que tienen una afinidad por el receptor de dopamina D₃. El anillo fenilo del resto fenilsulfonamida preferiblemente lleva un radical seleccionado de alquilo C₁-C₃, halógeno, OCH₃, OCF₃, CF₃, CN, SCH₃ o NHCOCH₃. Estos compuestos son selectivos para el receptor de Dopamina D₃ y tienen sólo afinidades moderadas por el receptor de dopamina D₂. Por tanto se han propuesto que son adecuados para tratar enfermedades del sistema nervioso central. Desafortunadamente su afinidad por el receptor de D₃ o su perfil farmacológico no son satisfactorios. Por consiguiente existe una necesidad actual para proporcionar nuevos compuestos, que tengan o bien una alta afinidad o bien una selectividad mejorada. Los compuestos deben también tener buen perfil farmacológico, por ejemplo, una razón alta de plasma cerebral, una biodisponibilidad alta, estabilidad metabólica, o una inhibición disminuida de la respiración mitocondrial.

40 Sumario de la Invención

La invención se basa en el objeto de proporcionar compuestos que actúen como ligandos del receptor de dopamina D₃ altamente selectivos. Este objeto se logra sorprendentemente por medio de compuestos aminoetil aromáticos de la fórmula I



en la que

Ar es fenilo o un radical heteroaromático unido a C de 5 ó 6 miembros aromático, en el que Ar puede llevar 1 radical R^a y en el que Ar puede llevar también 1 ó 2 radicales R^b;

5 R^a se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ fluorado, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo C₃-C₆ fluorado, alcoxilo C₁-C₆ fluorado, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxil C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, hidroxialcoxilo C₁-C₆, alcoxil C₁-C₆-alcoxilo C₁-C₄, COOH, NR⁴R⁵, CH₂NR⁴R⁵, ONR⁴R⁵, NHC(O)NR⁴R⁵, C(O)NR⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆ fluorado, alquilcarboniloxilo C₁-C₆, alquilcarboniloxilo C₁-C₆ fluorado, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ fluorado, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆ fluorado, alquilsulfonilo C₁-C₆ fluorado, fenilsulfonilo, fenilo, fenoxilo, benciloxilo y un radical heterocíclico de 3 a 7 miembros, en los que los cinco últimos radicales mencionados pueden llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de halógeno, ciano, OH, oxo, CN y los radicales R^a,

15 R^b se selecciona independientemente entre sí de halógeno, ciano, nitro, OH, metilo, metoxilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo, el radical R^a y un radical R^b, si están presentes y unidos a dos átomos de carbono de fenilo adyacentes, pueden formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 ó 6 miembros que se condensa con el anillo fenilo y que no está sustituido o que puede llevar 1, 2 ó 3 radicales seleccionados de halógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo C₃-C₆ fluorado, alcoxilo C₁-C₆ fluorado, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxil C₁-C₄-alquilo C₂-C₄, hidroxialcoxilo C₁-C₆, alcoxil C₁-C₄-alcoxilo C₂-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, dialquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆ fluorado, alquilcarboniloxilo C₁-C₆, alquilcarboniloxilo C₁-C₆ fluorado, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ fluorado, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆ fluorado y alquilsulfonilo C₁-C₆ fluorado;

X es N o CH;

25 E es CR⁸R⁷;

R¹ es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, cicloalquilmetilo C₃-C₄, alqueno C₃-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, cicloalquilo C₃-C₄ fluorado, cicloalquilmetilo C₃-C₄ fluorado, alqueno C₃-C₄ fluorado, formilo o alquilcarbonilo C₁-C₃;

30 R^{1a} es H, alquilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, cicloalquilmetilo C₃-C₄, alqueno C₃-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, cicloalquilo C₃-C₄ fluorado, cicloalquilmetilo C₃-C₄ fluorado, alqueno C₃-C₄ fluorado, o R^{1a} y R² juntos son (CH₂)_n con n siendo 2, 3 ó 4, o R^{1a} y R^{2a} juntos son (CH₂)_n con n siendo 2, 3 ó 4;

R² y R^{2a} son independientemente entre sí H, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ fluorado o R^{2a} y R² juntos son (CH₂)_m con m siendo 2, 3, 4 ó 5;

R⁴, R⁵ independientemente entre sí se seleccionan de H, alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃ fluorado;

35 R⁶, R⁷ independientemente entre sí se seleccionan de H, flúor, alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄ fluorado o juntos forman un resto (CH₂)_p con p siendo 2, 3, 4 ó 5;

y sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de estos compuestos.

La presente invención por lo tanto se refiere a compuestos aminoetil aromáticos de la fórmula general I y a sus sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas.

40 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto aminoetil aromático de la fórmula I y/o al menos una sal de adición de ácido fisiológicamente tolerada de I, cuando sea apropiado junto con portadores y/o sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables.

45 La presente invención también se refiere a un método para tratar trastornos que responden para influir por antagonistas del receptor de dopamina D₃ o agonistas de dopamina D₃, comprendiendo dicho método administrar una cantidad efectiva de al menos un compuesto aminoetil aromático de la fórmula I y/o al menos una sal de adición de ácido fisiológicamente tolerada de I a un sujeto que lo necesita.

Descripción detallada de la invención

Las enfermedades que responden a la influencia de antagonistas o agonistas del receptor de dopamina D₃ incluyen,

en particular, trastornos y enfermedades del sistema nervioso central, en particular alteraciones afectivas, alteraciones neuróticas, alteraciones de tensión y alteraciones de somatoforma y psicosis, especialmente esquizofrenia y depresión y, además, alteraciones de la función renal, en particular alteraciones de la función renal que son causadas por diabetes mellitus (véase el documento WO 00/67847).

5 Según la invención, al menos un compuesto de la fórmula general I que tiene los significados mencionados al comienzo se utiliza para tratar las indicaciones mencionadas anteriormente. Se proporciona que los compuestos de la fórmula I de una constitución dada pueden existir en disposiciones espaciales diferentes, por ejemplo, si tienen uno o más centros de asimetría, anillos polisustituidos o enlaces dobles, o como tautómeros diferentes, también es posible usar mezclas enantioméricas, en particular racematos, mezclas diastereoméricas y mezclas tautoméricas, preferiblemente, sin embargo, los respectivos tautómeros, diastereómeros y enantiómeros esencialmente puros de los compuestos de fórmula I y/o de sus sales.

Es igualmente posible usar sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de la fórmula I, especialmente sales de adición de ácido con ácidos fisiológicamente tolerados. Ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados, adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácidos alquilsulfónicos C₁-C₄, como ácido metanosulfónico, ácidos sulfónicos aromáticos, como ácido bencensulfónico y ácido toluensulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido adípico y ácido benzoico. Otros ácidos utilizables se describen en Fortschritte der Arzneimitelforschung [Advances in drug research], volumen 10, páginas 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966.

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

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

Alquilo C₁-C₄ (y de igual forma en hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₄, alquilcarboniloxilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfínico C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, etc.) es un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo o terc-butilo.

Alquilo C₁-C₆ (y de igual forma en hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarboniloxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfínico C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, etc.) es un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen alquilo C₁-C₄ tal como se mencionó anteriormente y también pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

Alquilo C₁-C₆ fluorado (y de igual forma en alquilcarbonilo C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilamino C₁-C₆ fluorado, alquilcarboniloxilo C₁-C₆ fluorado, alquiltio C₁-C₆ fluorado, alquilsulfínico C₁-C₆ fluorado, alquilsulfonilo C₁-C₆ fluorado, etc.) es un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de desde 1 hasta 6 átomos de carbono, en particular de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, en los que al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todo de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de flúor tal como en fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, (R)-1-fluoroetilo, (S)-1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, (R)-1-fluoropropilo, (S)-1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1,1-difluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, (R)-2-fluoro-1-metiletilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilo, 1-(trifluorometil)-2,2,2-trifluoroetilo, 1-(trifluorometil)-1,2,2,2-tetrafluoroetilo, (R)-1-fluorobutilo, (S)-1-fluorobutilo, 2-fluorobutilo, 3-fluorobutilo, 4-fluorobutilo, 1,1-difluorobutilo, 2,2-difluorobutilo, 3,3-difluorobutilo, 4,4-difluorobutilo, 4,4,4-trifluorobutilo, etc.

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

Alcoxilo C₁-C₆ (y de igual forma en alcoxycarbonilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alcoxilo C₁-C₄ e hidroxialcoxilo C₁-C₆) es un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono, que se unen al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, 2-butoxilo, iso-butoxilo, terc-butoxilo, pentiloxilo, 1-metilbutoxilo, 2-metilbutoxilo, 3-metilbutoxilo, 2,2-dimetilpropoxilo, 1-etilpropoxilo, hexiloxilo, 1,1-dimetilpropoxilo, 1,2-

dimetilpropoxilo, 1-metilpentiloxilo, 2-metilpentiloxilo, 3-metilpentiloxilo, 4-metilpentiloxilo, 1,1-dimetilbutiloxilo, 1,2-dimetilbutiloxilo, 1,3-dimetilbutiloxilo, 2,2-dimetilbutiloxilo, 2,3-dimetilbutiloxilo, 3,3-dimetilbutiloxilo, 1-etilbutiloxilo, 2-etilbutiloxilo, 1,1,2-trimetilpropoxilo, 1,2,2-trimetilpropoxilo, 1-etil-1-metilpropoxilo y 1-etil-2-metilpropoxilo.

5 Alcoxilo C₁-C₆ fluorado (y de igual forma en alcóxicarbonilo C₁-C₆ fluorado) es un grupo alcoxilo ramificado o de cadena lineal que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono, en los que al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor como en fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, (R)-1-fluoroetoxilo, (S)-1-fluoroetoxilo, 2-fluoroetoxilo, 1,1-difluoroetoxilo, 2,2-difluoroetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, (R)-1-fluoropropoxilo, (S)-1-fluoropropoxilo, 2-fluoropropoxilo, 3-fluoropropoxilo, 1,1-difluoropropoxilo, 2,2-difluoropropoxilo, 3,3-difluoropropoxilo, 3,3,3-trifluoropropoxilo, (R)-2-fluoro-1-metiletoxilo, (S)-2-fluoro-1-metiletoxilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletoxilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletoxilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletoxilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletoxilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etoxilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetoxilo, (R)-1-fluorobutoxilo, (S)-1-fluorobutoxilo, 2-fluorobutoxilo, 3-fluorobutoxilo, 4-fluorobutoxilo, 1,1-difluorobutoxilo, 2,2-difluorobutoxilo, 3,3-difluorobutoxilo, 4,4-difluorobutoxilo, 4,4,4-trifluorobutoxilo, etc.

15 Cicloalquilo C₃-C₆ es un radical cicloalifático que tiene de desde 3 hasta 6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. El radical cicloalquilo puede estar no sustituido o puede llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales alquilo C₁-C₄, preferiblemente un radical metilo. Un radical alquilo se localiza preferiblemente en la posición 1 del radical cicloalquilo, como en 1-metilciclopropilo o 1-metilciclobutilo.

20 Cicloalquilo C₃-C₆ fluorado es un radical cicloalifático que tiene de desde 3 hasta 6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, en los que al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor como en 1-fluorociclopropilo, 2-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 1,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, pentafluorociclopropilo, 1-fluorociclobutilo, 2-fluorociclobutilo, 3-fluorociclobutilo, 2,2-difluorociclobutilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1,2-difluorociclobutilo, 1,3-difluorociclobutilo, 2,3-difluorociclobutilo, 2,4-difluorociclobutilo, o 1,2,2-trifluorociclobutilo.

25 Cicloalquilmetilo C₃-C₆ es metilo que lleva un radical cicloalifático que tiene de desde 3 hasta 6 átomos de C tal como se mencionó anteriormente.

Cicloalquilmetilo C₃-C₆ fluorado es metilo que lleva un radical cicloalifático que tiene de desde 3 hasta 6 átomos de C, en el que al menos uno, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor.

30 Alquenilo C₂-C₆ es un radical hidrocarburo ligeramente insaturado que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, por ejemplo vinilo, alil(2-propen-1-ilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metalil(2-metilprop-2-en-1-ilo) y similares. Alquenilo C₃-C₆ es, en particular, alilo, 1-metilprop-2-en-1-ilo, 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, metalilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 1-metilbut-2-en-1-ilo o 2-etilprop-2-en-1-ilo.

35 Alquenilo C₂-C₆ fluorado es un radical hidrocarburo ligeramente insaturado que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, en el que al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor como en 1-fluorovinilo, 2-fluorovinilo, 2,2-fluorovinilo, 3,3,3-fluoropropenilo, 1,1-difluoro-2-propenilo, 1-fluoro-2-propenilo y similares.

40 Hidroxialquilo C₁-C₆ es un radical alquilo que tiene de desde 1 hasta 6 átomos de carbono tal como se definió anteriormente, en el que un átomo de hidrógeno está reemplazado por hidroxilo. Ejemplos comprenden hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-metil-1-hidroxietilo y similares.

Hidroxialcoxilo C₁-C₆ es un radical alcoxilo que tiene de desde 1 hasta 6, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono tal como se definió anteriormente, en el que un átomo de hidrógeno está reemplazado por hidroxilo. Ejemplos comprenden 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-metil-2-hidroxietilo y similares.

45 Alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄ es un radical alquilo que tiene de desde 1 hasta 4 átomos de carbono tal como se definió anteriormente, en el que un átomo de hidrógeno está reemplazado por alcoxilo C₁-C₆. Ejemplos comprenden metoximetilo, 2-metoxietilo, 1-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-metoxipropilo, 1-metil-1-metoxietilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, 1-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 2-etoxipropilo, 1-metil-1-etoxietilo y similares.

50 Alcoxi C₁-C₆-alcoxilo C₁-C₄ es un radical alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono como se definió anteriormente, en el que uno del átomo de hidrógeno se reemplazado por alcoxilo C₁-C₆. Ejemplos comprenden metoximetoxilo, 2-metoxietoxilo, 1-metoxietoxilo, 3-metoxipropoxilo, 2-metoxipropoxilo, 1-metil-1-metoxietoxilo, 2-etoxietoxilo, 1-etoxietoxilo, 3-etoxipropoxilo, 2-etoxipropoxilo, 1-metil-1-etoxietoxilo y similares.

Alquilcarbonilo C₁-C₆ es un radical de la fórmula R-C(O)-, en la que R es un radical alquilo que tiene de desde 1

hasta 6 átomos de carbono tal como se definió anteriormente. Ejemplos comprenden acetilo, propionilo, n-butililo, 2-metilpropionilo, pivalilo y similares.

Alquilcarbonilamino C₁-C₆ es un radical de la fórmula R-C(O)-NH-, en la que R es un radical alquilo que tiene de desde 1 hasta 6 átomos de carbono como se definió anteriormente. Ejemplos comprenden acetamido, propionamido, n-butiramido, 2-metilpropionamido, 2,2-dimetilpropionamido y similares.

Alquilcarboniloxilo C₁-C₆ es un radical de la fórmula R-C(O)-O-, en la que R es un radical alquilo que tiene de desde 1 hasta 6 átomos de carbono tal como se definió anteriormente. Ejemplos comprenden acetiloxilo, propioniloxilo, n-butiriloxilo, 2-metilpropioniloxilo, 2,2-dimetilpropioniloxilo y similares.

Alquiltio C₁-C₆ es un radical de la fórmula R-S-, en la que R es un radical alquilo que tiene de desde 1 hasta 6 átomos de carbono tal como se definió anteriormente. Ejemplos comprenden metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 3-metilbutiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 1,1-dimetilpropiltio, 1,2-dimetilpropiltio, 1-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 4-metilpentiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 1-etilbutiltio, 2-etilbutiltio, 1,1,2-trimetilpropiltio, 1,2,2-trimetilpropiltio, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

Alquilsulfino C₁-C₆ es un radical de la fórmula R-S(O)-, en la que R es un radical alquilo que tiene de desde 1 a 6 átomos de carbono tal como se definió anteriormente. Ejemplos comprenden metilbutilsulfino, etilsulfino, propilsulfino, butilsulfino, pentilsulfino, 1-metilbutilsulfino, 2-metilbutilsulfino, 3-metilbutilsulfino, 2,2-dimetilpropilsulfino, 1-etilpropilsulfino, hexilsulfino, 1,1-dimetilpropilsulfino, 1,2-dimetilpropilsulfino, 1-metilpentilsulfino, 2-metilpentilsulfino, 3-metilpentilsulfino, 4-metilpentilsulfino, 1,1-dimetilbutilsulfino, 1,2-dimetilbutilsulfino, 1,3-dimetilbutilsulfino, 2,2-dimetilbutilsulfino, 2,3-dimetilbutilsulfino, 3,3-dimetilbutilsulfino, 1-etilbutilsulfino, 2-etilbutilsulfino, 1,1,2-trimetilpropilsulfino, 1,2,2-trimetilpropilsulfino, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

Alquilsulfonilo C₁-C₆ es un radical de la fórmula R-S(O)₂-, en la que R es un radical alquilo que tiene de desde 1 a 6 átomos de carbono tal como se definió anteriormente. Ejemplos comprenden metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo, 1-metilbutilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, 3-metilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, 1,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 1,1-dimetilbutilsulfonilo, 1,2-dimetilbutilsulfonilo, 1,3-dimetilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilbutilsulfonilo, 2,3-dimetilbutilsulfonilo, 3,3-dimetilbutilsulfonilo, 1-etilbutilsulfonilo, 2-etilbutilsulfonilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfonilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfonilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

Alquilcarbonilo C₁-C₆ fluorado es un radical de la fórmula R-C(O)-, en la que R es un radical alquilo fluorado que tiene de desde 1 hasta 6 átomos de carbono tal como se definió anteriormente. Ejemplos comprenden fluoroacetilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo, (R)-1-fluoroetilcarbonilo, (S)-1-fluoroetilcarbonilo, 2-fluoroetilcarbonilo, 1,1-difluoroetilcarbonilo, 2,2-difluoroetilcarbonilo, 2,2,2-trifluoroetilcarbonilo, (R)-1-fluoropropilcarbonilo, (S)-1-fluoropropilcarbonilo, 2-fluoropropilcarbonilo, 3-fluoropropilcarbonilo, 1,1-difluoropropil-carbonilo, 2,2-difluoropropilcarbonilo, 3,3-difluoropropilcarbonilo, 3,3,3-trifluoropropil-carbonilo, (R)-2-fluoro-1-metiletilcarbonilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilcarbonilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilcarbonilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilcarbonilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletil-carbonilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilcarbonilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarbonilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarbonilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilcarbonilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilcarbonilo, (R)-1-fluorobutilcarbonilo, (S)-1-fluorobutilcarbonilo, 2-fluorobutil-carbonilo, 3-fluorobutilcarbonilo, 4-fluorobutilcarbonilo, 1,1-difluorobutilcarbonilo, 2,2-difluorobutilcarbonilo, 3,3-difluorobutilcarbonilo, 4,4-difluorobutilcarbonilo, 4,4,4-trifluoro-butilcarbonilo, etc.

Alquilcarbonilamino C₁-C₆ fluorado es un radical de la fórmula R-C(O)-NH-, en la que R es un radical alquilo fluorado que tiene de desde 1 hasta 6 átomos de carbono tal como se definió anteriormente. Ejemplos comprenden fluoroacetamido, difluoroacetamido, trifluoroacetamido, (R)-1-fluoroetilcarbonilamino, (S)-1-fluoroetilcarbonilamino, 2-fluoroetil-carbonilamino, 1,1-difluoroetilcarbonilamino, 2,2-difluoroetilcarbonilamino, 2,2,2-trifluoroetilcarbonilamino, (R)-1-fluoropropilcarbonilamino, (S)-1-fluoropropilcarbonilamino, 2-fluoropropilcarbonilamino, 3-fluoropropilcarbonilamino, 1,1-difluoropropilcarbonilamino, 2,2-difluoropropilcarbonilamino, 3,3-difluoropropilcarbonilamino, 3,3,3-trifluoropropil-carbonilamino, (R)-2-fluoro-1-metiletilcarbonilamino, (S)-2-fluoro-1-metiletilcarbonilamino, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilcarbonilamino, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilcarbonilamino, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilcarbonilamino, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilcarbonilamino, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarbonilamino, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarbonilamino, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilcarbonilamino, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilcarbonilamino, (R)-1-fluoro-butilcarbonilamino, (S)-1-fluorobutilcarbonilamino, 2-fluorobutilcarbonilamino, 3-fluorobutil-carbonilamino, 4-fluorobutilcarbonilamino, 1,1-difluorobutilcarbonilamino, 2,2-difluorobutil-carbonilamino, 3,3-difluorobutilcarbonilamino, 4,4-difluorobutilcarbonilamino, 4,4,4-trifluorobutilcarbonilamino, etc.

Alquilcarboniloxilo C₁-C₆ fluorado es un radical de la fórmula R-C(O)-O-, en la que R es un radical alquilo fluorado que tiene de desde 1 hasta 6 átomos de carbono tal como se definió anteriormente. Ejemplos comprenden

5 fluoroacetilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo, (R)-1-fluoroetilcarboniloxilo, (S)-1-fluoroetilcarboniloxilo, 2-fluoroetilcarboniloxilo, 1,1-difluoroetil-carboniloxilo, 2,2-difluoroetilcarboniloxilo, 2,2,2-trifluoroetilcarboniloxilo, (R)-1-fluoropropil-carboniloxilo, (S)-1-fluoropropilcarboniloxilo, 2-fluoropropilcarboniloxilo, 3-fluoropropil-carboniloxilo, 1,1-difluoropropilcarboniloxilo, 2,2-difluoropropilcarboniloxilo, 3,3-difluoropropil-carboniloxilo, 3,3,3-trifluoropropilcarboniloxilo, (R)-2-fluoro-1-metiletilcarboniloxilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilcarboniloxilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilcarboniloxilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletil-carboniloxilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilcarboniloxilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilcarboniloxilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarboniloxilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarboniloxilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilcarboniloxilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilcarboniloxilo, (R)-1-fluorobutil-carboniloxilo, (S)-1-fluorobutilcarboniloxilo, 2-fluorobutilcarboniloxilo, 3-fluorobutilcarboniloxilo, 4-fluorobutilcarboniloxilo, 1,1-difluorobutilcarboniloxilo, 2,2-difluorobutilcarboniloxilo, 3,3-difluoro-butylcarboniloxilo, 4,4-difluorobutilcarboniloxilo, 4,4,4-trifluorobutilcarboniloxilo, etc.

15 Alquilio C₁-C₆ fluorado es un radical de la fórmula R-S-, en la que R es un radical alquilo fluorado que tiene de desde 1 hasta 6 átomos de carbono tal como se definió anteriormente. Ejemplos comprenden fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, (R)-1-fluoroetiltio, (S)-1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 1,1-difluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, (R)-1-fluoropropiltio, (S)-1-fluoropropiltio, 2-fluoropropiltio, 3-fluoropropiltio, 1,1-difluoropropiltio, 2,2-difluoropropiltio, 3,3-difluoropropiltio, 3,3,3-trifluoropropiltio, (R)-2-fluoro-1-metiletiltio, (S)-2-fluoro-1-metiletiltio, (R)-2,2-difluoro-1-metiletiltio, (S)-2,2-difluoro-1-metiletiltio, (R)-1,2-difluoro-1-metiletiltio, (S)-1,2-difluoro-1-metiletiltio, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletiltio, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletiltio, 2-fluoro-1-(fluorometil)etiltio, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetiltio, (R)-1-fluorobutiltio, (S)-1-fluorobutiltio, 2-fluorobutiltio, 3-fluorobutiltio, 4-fluorobutiltio, 1,1-difluorobutiltio, 2,2-difluorobutiltio, 3,3-difluorobutiltio, 4,4-difluorobutiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, etc.

25 Alquilsulfino C₁-C₆ fluorado es un radical de la fórmula R-S(O)-, en la que R es un radical alquilo fluorado que tiene de desde 1 hasta 6 átomos de carbono tal como se definió anteriormente. Ejemplos comprenden fluorometilsulfino, difluorometilsulfino, trifluorometilsulfino, (R)-1-fluoroetilsulfino, (S)-1-fluoroetilsulfino, 2-fluoroetilsulfino, 1,1-difluoroetilsulfino, 2,2-difluoroetilsulfino, 2,2,2-trifluoroetilsulfino, (R)-1-fluoropropilsulfino, (S)-1-fluoropropilsulfino, 2-fluoropropilsulfino, 3-fluoropropilsulfino, 1,1-difluoropropilsulfino, 2,2-difluoropropilsulfino, 3,3-difluoropropilsulfino, 3,3,3-trifluoropropilsulfino, (R)-2-fluoro-1-metiletilsulfino, (S)-2-fluoro-1-metiletilsulfino, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilsulfino, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilsulfino, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilsulfino, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilsulfino, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilsulfino, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilsulfino, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilsulfino, 1-(difluorometil)-2,2-difluoro-etilsulfino, (R)-1-fluorobutilsulfino, (S)-1-fluorobutilsulfino, 2-fluorobutilsulfino, 3-fluorobutilsulfino, 4-fluorobutilsulfino, 1,1-difluorobutilsulfino, 2,2-difluorobutilsulfino, 3,3-difluorobutilsulfino, 4,4-difluorobutilsulfino, 4,4,4-trifluorobutilsulfino, etc.

35 Alquilsulfonio C₁-C₆ fluorado es un radical de la fórmula R-S(O)₂-, en la que R es un radical alquilo fluorado que tiene de desde 1 hasta 6 átomos de carbono tal como se definió anteriormente. Ejemplos comprenden fluorometilsulfonio, difluorometilsulfonio, trifluorometilsulfonio, (R)-1-fluoroetilsulfonio, (S)-1-fluoroetilsulfonio, 2-fluoroetilsulfonio, 1,1-difluoroetilsulfonio, 2,2-difluoroetilsulfonio, 2,2,2-trifluoroetilsulfonio, (R)-1-fluoropropilsulfonio, (S)-1-fluoropropilsulfonio, 2-fluoropropilsulfonio, 3-fluoropropilsulfonio, 1,1-difluoropropilsulfonio, 2,2-difluoropropilsulfonio, 3,3-difluoropropilsulfonio, 3,3,3-trifluoropropilsulfonio, (R)-2-fluoro-1-metiletilsulfonio, (S)-2-fluoro-1-metiletilsulfonio, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilsulfonio, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilsulfonio, (R)-1,2-difluoro-1-metiletil-sulfonio, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilsulfonio, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilsulfonio, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilsulfonio, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilsulfonio, 1-(difluorometil)-2,2-difluoro-etilsulfonio, (R)-1-fluorobutilsulfonio, (S)-1-fluorobutilsulfonio, 2-fluorobutilsulfonio, 3-fluorobutilsulfonio, 4-fluorobutilsulfonio, 1,1-difluorobutilsulfonio, 2,2-difluorobutilsulfonio, 3,3-difluorobutilsulfonio, 4,4-difluorobutilsulfonio, 4,4,4-trifluorobutilsulfonio, etc.

45 Radicales heterocíclicos de 3 a 7 miembros comprenden radicales heterocíclicos saturados, que tienen en general 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos formadores de anillo (miembros del anillo), radicales heterocíclicos insaturados no aromáticos, que tienen en general 5, 6 ó 7 átomos formadores de anillo. Los radicales heterocíclicos pueden unirse a través de un átomo de carbono (enlace C) o un átomo de nitrógeno (enlace N). Radicales heterocíclicos preferidos comprenden 1 átomo de nitrógeno como átomo miembro del anillo y opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales, que se seleccionan, independientemente entre sí de O, S y N. De igual forma radicales heterocíclicos preferidos comprenden 1 heteroátomo como miembro del anillo, que se selecciona de O, S y N, y opcionalmente 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno adicionales como miembros del anillo.

55 Ejemplos de radicales heterocíclicos saturados de 3 a 7 miembros comprenden 1 ó 2-aziridinilo, 1, 2 ó 3-azetidino, 1, 2 o 3-pirrolidinilo, 1, 2, 3 ó 4-piperidinilo, 1, 2 ó 3-morfolinilo, 1, 2 ó 3-tiomorfolinilo, 1, 2 ó 3-piperazinilo, 1, 2 ó 4-oxazolidinilo, 1, 3 ó 4-isoxazolidinilo, 2 oxiranilo, 2 ó 3-oxetanilo, 2 ó 3-oxalanilo, 2, 3 ó 4-oxanilo, 1,3-dioxolan-2 ó 4-ilo y similares, que pueden estar no sustituidos o que pueden llevar 1, 2 ó 3 de los radicales R^a y/o R^b mencionados anteriormente.

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

tetrahidropiridinilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridinilo, y similares.

Radicales heteroaromáticos de 5 ó 6 miembros son radicales cíclicos heteroaromáticos, en los que el radical cíclico tiene 5 ó 6 átomos que forman el anillo (miembros del anillo) y en los que en general, 1, 2, 3 ó 4 átomos miembros del anillo se seleccionan de O, S y N, los otros átomos miembros del anillo son átomos de carbono. Los radicales heteroaromáticos pueden estar unidos a través de un átomo de carbono (enlace C) o un átomo de nitrógeno (enlace N). Radicales heteroaromáticos preferidos comprenden 1 átomo de nitrógeno como átomo miembro del anillo y opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales como miembros del anillo, que se seleccionan, independientemente entre sí de O, S y N. De igual forma radicales heteroaromáticos preferidos comprenden 1 heteroátomo como miembro del anillo, que se selecciona de O, S y N, y opcionalmente 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno adicionales como miembros del anillo. Ejemplos de radicales heteroaromáticos de 5 ó 6 miembros comprenden 2, 3 ó 4-piridilo, 2, 4 ó 5-pirimidinilo, pirazinilo, 3 ó 4-piridazinilo, 2 ó 3-tienilo, 2 ó 3-furilo, 1, 2 ó 3-pirrolilo, 1, 2 ó 4-imidazolilo, 1, 3 ó 4-pirazolilo, 1 ó 3-[1,2,4]-triazolilo, 1 ó 4-[1,2,3]-triazolilo, 1, 2 ó 5-tetrazolilo, 2, 3 ó 5-oxazolilo, 3, 4 ó 5-isoxazolilo, 2, 3 ó 5-tiazolilo, 3, 4 ó 5-isotiazolilo, 4 ó 5-[1,2,3]-oxadiazolilo, [1,2,5]-oxadiazolilo (= furazanilo), 3 ó 5-[1,2,4]-oxadiazolilo, [1,3,4]-oxadiazolilo, 4 ó 5-[1,2,3]-tiadiazolilo, [1,2,5]-tiadiazolilo, 3 ó 5-[1,2,4]-tiadiazolilo o [1,3,4]-tiadiazolilo, que pueden estar no sustituidos o que pueden llevar 1, 2 ó 3 de los radicales R^a y/o R^b mencionados anteriormente.

Un experto apreciará que el radical -E-SO₂-Ar puede estar unido a cualquiera de los átomos de carbono de la parte fenilo del resto bicíclico en la fórmula I, sustituyendo un átomo de hidrógeno. Preferiblemente el radical -E-SO₂Ar no está unido a un átomo de carbono, el cual no está adyacente a un átomo de carbono de cabeza de puente del resto bicíclico.

Preferiblemente, Ar es fenilo o un radical heteroaromático de unión a C de 5 ó 6 miembros aromático, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales, independientemente entre sí, seleccionados de O, S y N, como miembros del anillo que pueden estar no sustituidos o que pueden llevar 1, 2 ó 3 de los radicales R^a y/o R^b mencionados anteriormente. Entre estos radicales heteroaromáticos se prefieren aquellos, que comprenden 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno y sin heteroátomo adicional como miembros del anillo, o 1 ó 2 átomos de nitrógeno y 1 átomo, seleccionado de O y S, como miembros del anillo. Sin embargo, son de igual forma preferidos tienilo y furilo. Radicales Ar particularmente preferidos son 2- o 3-tienilo, 2, 3 ó 4-piridilo, 2, 3 ó 5-pirimidinilo, 2-, 3- o 5-tiazolilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, en particular 2-tienilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-piridinilo y más particularmente fenilo que puede estar no sustituido o que puede llevar 1, 2 ó 3 de los radicales R^a y/o R^b mencionados anteriormente.

Preferiblemente el radical Ar aromático lleva un radical R^a y opcionalmente uno o dos radicales R^b adicionales tal como se mencionó anteriormente, R^b se selecciona particularmente de metilo, metilo fluorado, halógeno, más preferiblemente de flúor o cloro.

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

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

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

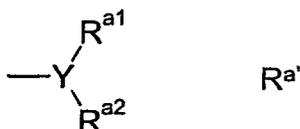
En otra realización preferida de la invención Ar es un 2-pirimidinilo que lleva un radical R^a en la posición 5 del anillo pirimidina y opcionalmente 1 ó 2 radicales adicionales R^b, que se seleccionan preferiblemente de halógeno, en particular de flúor o cloro.

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

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

En una realización preferida Ar lleva 1 radical R^a que se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₂-C₆, alquilo C₂-C₆ fluorado, cicloalquilo C₃-C₆ fluorado, alcoxilo C₂-C₆ fluorado, NR⁴R⁵,

- 1-aziridinilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, en los que los últimos cuatro radicales mencionados pueden estar fluorados, un grupo fenilo y un radical heteroaromático de unión a C de 5 ó 6 miembros, aromático, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales, independientemente entre sí, seleccionados de O, S y N, en los que los últimos dos radicales mencionados puede llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de halógeno y los radicales R^a, y en los que Ar puede llevar 1 ó 2 radicales adicionales R^b, que se seleccionan independientemente entre sí de halógeno, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo. En esta realización R⁴, R⁵ son, independientemente entre sí, preferiblemente seleccionados de H, alquilo C₁-C₂ y alquilo C₁-C₂ fluorado. Preferiblemente uno de los radicales R⁴ o R⁵ es diferente de hidrógeno. Uno de los radicales R⁴ o R⁵ también puede ser alcoxilo C₁-C₂.
- 10 En una realización muy preferida, el radical Ar preferiblemente lleva un radical R^a, que tiene la fórmula R^a



en la que

Y es N, CH o CF,

- 15 R^{a1} y R^{a2} se seleccionan independientemente entre sí de alquilo C₁-C₂, alcoxilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂ fluorado, con la condición de que Y es CH o CF uno de los radicales R^{a1} o R^{a2} también puede ser hidrógeno o flúor, o

R^{a1} y R^{a2} juntos forman un radical (CH₂)_m en el que 1 ó 2 de los átomos de hidrógeno puede ser reemplazado por flúor, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₂ o alcoxilo C₁-C₂, en los que un resto CH₂ puede estar reemplazado por O, S, S=O, SO₂ o N-R^c, siendo R^c hidrógeno o alquilo C₁-C₂ y en los que m es 2, 3, 4, 5 ó 6;

En particular

- 20 R^{a1} y R^{a2} también pueden ser hidrógeno o flúor R^{a1} o R^{a2} se seleccionan independientemente entre sí de alquilo C₁-C₂, en particular fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo, con la condición de que Y es CH o CF uno de los radicales R^{a1} y R^{a2} también pueden ser hidrógeno o flúor, o

- 25 R^{a1} y R^{a2} forman un radical (CH₂)_k en el que 1 ó 2 de los átomos de hidrógeno puede estar reemplazado por flúor y en los que m es 2, 3 ó 4, en particular CH₂-CH₂, CHF-CH₂, CF₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂, CHF-CH₂-CH₂, CF₂-CH₂-CH₂, CH₂-CHF-CH₂, CH₂-CF₂-CH₂.

En caso de que R^{a1} y R^{a2} sean diferentes entre sí, el radical de la fórmula R^a mencionada anteriormente puede tener cualquier configuración (R) o (S) con respecto al resto Y.

- 30 Ejemplos para radicales preferidos R^a comprenden isopropilo, (R)-1-fluoroetilo, (S)-1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, (R)-1-fluoropropilo, (S)-1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1,1-difluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, (R)-2-fluoro-1-metiletilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 1-fluorociclopropilo y 2-fluorociclopropilo.

- 35 También se prefieren los radicales R^a en los que uno de R^{a1} o R^{a2} es alcoxilo C₁-C₂ y el otro de R^{a1} o R^{a2} se selecciona de H, alquilo C₁-C₂, en particular metilo, alquilo C₁-C₂ fluorado, en particular fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. Ejemplos comprenden N-metoxi-N-metilamino, N-metoxiamino y N-etoxiamino.

- 40 Radicales preferidos de la fórmula R^a también comprenden aquellos en los que Y es nitrógeno y en los que R^{a1} y R^{a2} forman un radical (CH₂)_m en el que 1 ó 2 de los átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por flúor, metilo, trifluorometilo, metoxilo u oxo y en el que m es 2, 3, 4 ó 5. Ejemplos comprenden azetidin-1-ilo, 2-metilazetidin-1-ilo, (S)-2-metilazetidin-1-ilo, (R)-2-metilazetidin-1-ilo, 3-fluoroazetidin-1-ilo, 3-metoxiazetidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, (S)-2-fluoropirrolidin-1-ilo, (R)-2-fluoropirrolidin-1-ilo, 3-fluoropirrolidin-1-ilo, (S)-3-fluoropirrolidin-1-ilo, (R)-3-fluoropirrolidin-1-ilo, 2,2-difluoropirrolidin-1-ilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo, (S)-2-metilpirrolidin-1-ilo, (R)-2-metilpirrolidin-1-ilo, 3-metilpirrolidin-1-ilo, (S)-3-metilpirrolidin-1-ilo, (R)-3-metilpirrolidin-1-ilo, 2,2-dimetilpirrolidin-1-ilo, 3,3-dimetilpirrolidin-1-ilo, 2-trifluorometil-pirrolidin-1-ilo, (S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, (R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, 3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, (S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, (R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, (S)-2-metilpiperidin-1-ilo y (R)-2-

metilpiperidin-1-ilo.

Se prefieren igualmente los radicales R^a , en los que R^{a1} y R^{a2} juntos forman un radical $(CH_2)_m$ en el que 1 ó 2 de los átomos de hidrógeno puede reemplazarse por flúor, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_2 o alcoxilo C_1-C_2 , en lo que un resto CH_2 está reemplazado por O, S, S=O, SO_2 o $N-R^c$, siendo R^c hidrógeno o alquilo C_1-C_2 y en el que m es 2, 3, 4, 5 ó 6. Ejemplos para radicales preferidos de la fórmula R^a también comprenden 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-(1,1-dioxo)tiomorfolinilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 2-oxo-oxazolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilo, (S)-pirrolidin-2-ilo, (R)-pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, (S)-pirrolidin-3-ilo, (R)-pirrolidin-3-ilo, 2-fluoropirrolidin-1-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, (S)-1-metilpirrolidin-2-ilo, (R)-1-metilpirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, (S)-1-metilpirrolidin-3-ilo y (R)-1-metilpirrolidin-3-ilo.

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

En una realización preferida adicional Ar lleva un radical R^a , que se selecciona de radicales heteroaromáticos de 5 ó 6 miembros que tienen como miembros del anillo 1 heteroátomo seleccionado de O, S y N y que puede tener además 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, y en los que el radical heteroaromático de 5 ó 6 miembros pueden llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, NO_2 , NH_2 , OH, CN, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 fluorado, cicloalquilo C_3-C_6 fluorado, alcoxilo C_1-C_6 fluorado, hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_2-C_4 , hidroxialcoxilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 -alcoxilo C_2-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , dialquilaminocarbonilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 fluorado, alquilcarbonilamino C_1-C_6 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 fluorado, alquilcarboniloxilo C_1-C_6 , alquilcarboniloxilo C_1-C_6 fluorado, alcoxicarbonilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 fluorado, alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 fluorado y alquilsulfonilo C_1-C_6 fluorado. Entre estos radicales R^a , se da preferencia a los radicales seleccionados de 2, 3 ó 4-piridilo, 2, 3 ó 5-pirimidinilo, pirazinilo, 3 ó 4-piridazinilo, 2 ó 3-tienilo, 2 ó 3-furilo, 1, 2 ó 3-pirrolilo, 1, 2 ó 4-imidazolilo, 1, 3 ó 4-pirazolilo, 1 ó 3-[1,2,4]-triazolilo, 1 ó 4-[1,2,3]-triazolilo, 1, 2 ó 5-tetrazolilo, 2, 3 ó 5-oxazolilo, 3, 4 ó 5-isoxazolilo, 2, 3 ó 5-tiazolilo, 3, 4 ó 5-isotiazolilo, 4 ó 5-[1,2,3]-oxadiazolilo, [1,2,5]-oxadiazolilo (= furazanilo), 3 ó 5-[1,2,4]-oxadiazolilo, [1,3,4]-oxadiazolilo, 4 ó 5-[1,2,3]-tiadiazolilo, [1,2,5]-tiadiazolilo, 3 ó 5-[1,2,4]-tiadiazolilo o [1,3,4]-tiadiazolilo, en particular de 2 ó 3-furanilo, 2 ó 3-tienilo, 1, 2 ó 3-pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo y tetrazolilo, en los que el radical heteroaromático puede estar no sustituido o puede llevar 1 a 3 sustituyentes tal como se proporcionaron anteriormente. Los sustituyentes preferidos en R^a heteroaromático se seleccionan de halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 fluorado y alcoxilo C_1-C_4 fluorado.

En una realización preferida adicional Ar lleva 1 radical R^a que se selecciona del grupo que consiste en CHF_2 , CH_2F , $OCHF_2$ y OCH_2F , prefiriéndose $OCHF_2$. En esta realización Ar también puede llevar 1 ó 2 radicales R^b adicionales, que se seleccionan independientemente entre sí de halógeno, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo. Preferiblemente Ar no lleva radicales R^b adicionales. En esta realización Ar es preferiblemente fenilo que lleva 1 radical R^a que se selecciona del grupo que consiste en CHF_2 , CH_2F , $OCHF_2$ y OCH_2F , prefiriéndose $OCHF_2$. En esta realización Ar es preferiblemente fenilo, que lleva R^a en la posición 4 con respecto al grupo SO_2 .

En otra realización de la invención, Ar lleva 1 radical R^a que se selecciona del grupo que consiste en alqueno C_2-C_6 , alqueno C_2-C_6 fluorado, hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , hidroxialcoxilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alcoxilo C_1-C_4 , $COOH$, $CH_2NR^4R^5$, ONR^4R^5 , $NHC(O)NR^4R^5$, $C(O)NR^4R^5$, $SO_2NR^4R^5$, alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_2-C_6 fluorado, alquilcarbonilamino C_1-C_6 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 fluorado, alquilcarboniloxilo C_1-C_6 , alquilcarboniloxilo C_1-C_6 fluorado, alcoxicarbonilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 fluorado, alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 fluorado, alquilsulfonilo C_1-C_6 fluorado, alquilsulfonilo C_1-C_6 fluorado, fenilsulfonilo, fenoxilo, benciloxilo y un radical heteroaromático unido a N de 5 ó 6 miembros, en los que los cuatro últimos radicales mencionados pueden llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de halógeno, NO_2 , NH_2 , OH, CN, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 fluorado, cicloalquilo C_3-C_6 fluorado, alcoxilo C_1-C_6 fluorado, hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_2-C_4 , hidroxialcoxilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 -alcoxilo C_2-C_4 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , dialquilaminocarbonilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 fluorado, alquilcarbonilamino C_1-C_6 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 fluorado, alquilcarboniloxilo C_1-C_6 , alquilcarboniloxilo C_1-C_6 fluorado, alcoxicarbonilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 fluorado, alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 fluorado y alquilsulfonilo C_1-C_6 fluorado.

En otra realización de la invención, Ar es fenilo, que lleva 1 radical R^a y al menos un radical R^b y en el que R^a y un radical R^b están unidos a dos átomos de carbono de fenilo adyacentes y forman un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 ó 6 miembros que se condensa con el anillo fenilo y que no está sustituido o que puede llevar 1, 2 ó 3 radicales tal como se proporcionaron anteriormente. Ejemplos de un anillo fenilo condensado con un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado, comprende indenilo, indanilo, naftilo, tetralina, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxatiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazinilo, dihidrobenzoxazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, cloromenilo, cromanilo, y similares, que pueden estar no sustituidos o que pueden llevar 1, 2 ó 3 de los radicales mencionados anteriormente.

Sustituyentes preferidos para el anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado condensado con el anillo fenilo, se seleccionan de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado y alcoxilo C₁-C₄ fluorado.

5 El radical R¹ es preferiblemente alquilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, cicloalquilmetilo C₃-C₄, alqueno C₃-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, cicloalquilo C₃-C₄ fluorado, cicloalquilmetilo C₃-C₄ fluorado, alqueno C₃-C₄ fluorado, formilo o alquilcarbonilo C₁-C₃, en particular alquilo C₂-C₄, alqueno C₃-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, alqueno C₃-C₄ fluorado, más preferiblemente n-propilo, alquilo C₂-C₃ lineal, fluorado o 1-propen-3-ilo, en particular n-propilo.

10 Una primera realización preferida de la invención se refiere a compuestos, en los que R^{1a} es hidrógeno. En estos compuestos R¹ tiene los significados proporcionados anteriormente. En particular R¹ es n-propilo. En esta realización R^{2a} es preferiblemente hidrógeno mientras que R² es preferiblemente hidrógeno, metilo o metilo fluorado. En particular, tanto R^{2a} como R² son hidrógeno o uno de los radicales R^{2a} y R² es hidrógeno mientras que el otro es metilo.

15 En una segunda realización preferida, R^{1a} es diferente de hidrógeno y preferiblemente alquilo C₂-C₄, alqueno C₃-C₄, alquilo C₂-C₄ fluorado, alqueno C₃-C₄ fluorado, más preferiblemente n-propilo, alquilo C₂-C₃ fluorado o 1-propen-3-ilo, en particular n-propilo. En estos compuestos R¹ tiene los significados proporcionados anteriormente. En particular R¹ es n-propilo. En esta realización R^{2a} es preferiblemente hidrógeno mientras que R² es preferiblemente hidrógeno, metilo o metilo fluorado. En particular tanto R^{2a} como R² son hidrógeno o uno de los radicales R^{2a} y R² es hidrógeno mientras que el otro es metilo.

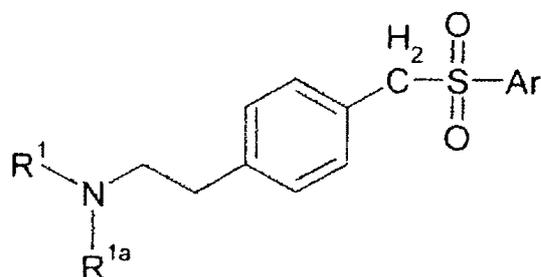
20 En una tercera realización, R^{2a} y R^{1a} juntos son (CH₂)_n con n siendo 3 ó 4. R² es preferiblemente hidrógeno. En estos compuestos R¹ tiene los significados proporcionados anteriormente. En particular R¹ es n-propilo, 1-propen-3-ilo.

Una realización preferida de la invención, se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que X es CH. Otra realización de la invención, se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que X es N.

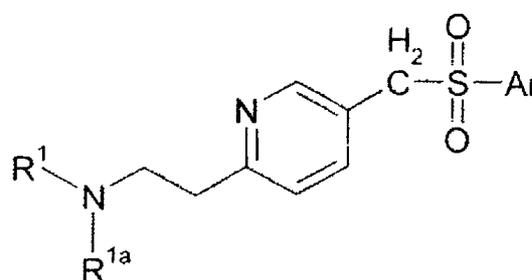
E es un resto CR⁶R⁷. Preferiblemente uno y en particular E es un resto CR⁶R⁷. Preferiblemente uno y en particular ambos de los radicales R⁶ y R⁷ son hidrógeno.

25 Realizaciones preferidas de la invención son compuestos de las siguientes fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ik, Im, In, Io, Ip, Iq, Ir, Is, It, Iu y Iv y a las sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de los mismos. Con respecto al átomo de carbono que lleva el grupo NR¹, los compuestos de las fórmulas Ic, Id, Ii, Ik, Io, Ip, Iu y Iv puede existir como enantiómeros R o enantiómeros S así como mezclas de los enantiómeros tales como mezclas racémicas. Las realizaciones preferidas incluyen los enantiómeros R y S de Ic, Id, Ii, Ik, Io, Ip, Iu y Iv y las mezclas de los enantiómeros.

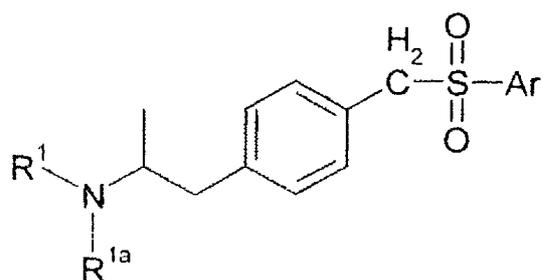
30 En los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ik, Im, In, Io, Ip, Iq, Ir, Is, It, Iu y Iv R¹, Ar y R^{1a} son tal como se definieron anteriormente, con particular preferencia dada a aquellos compuestos en los que R¹, Ar y R^{1a} tienen uno de los significados preferidos.



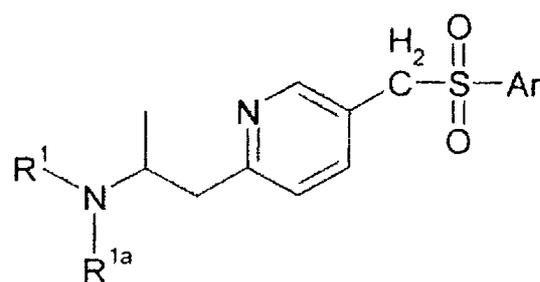
Im



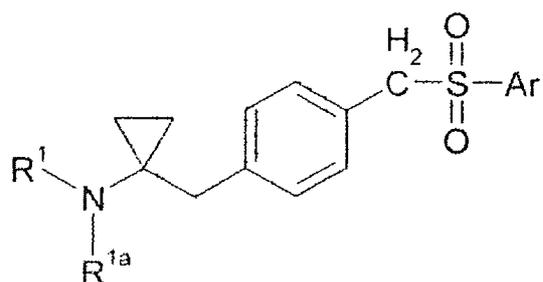
In



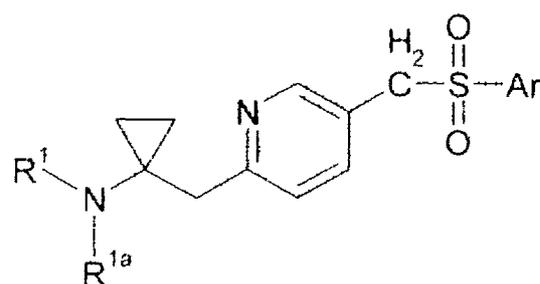
lo



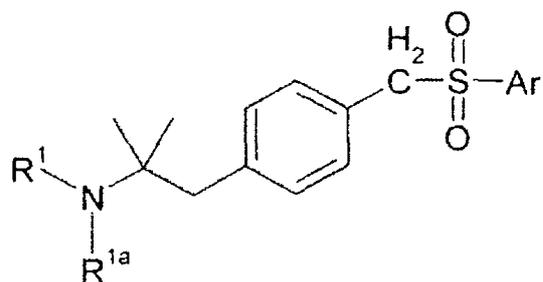
lp



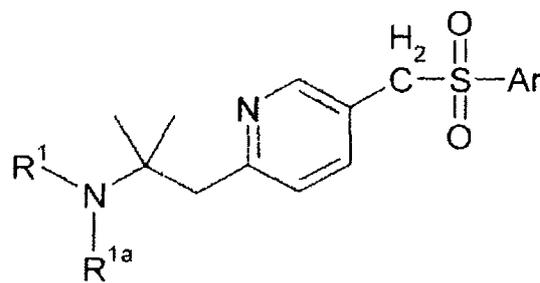
lq



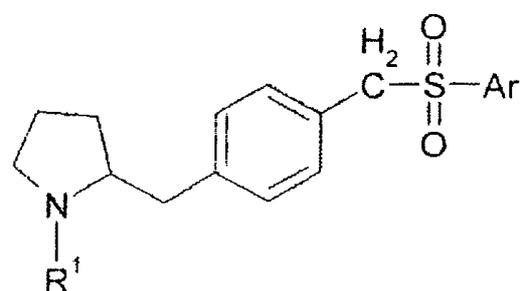
lr



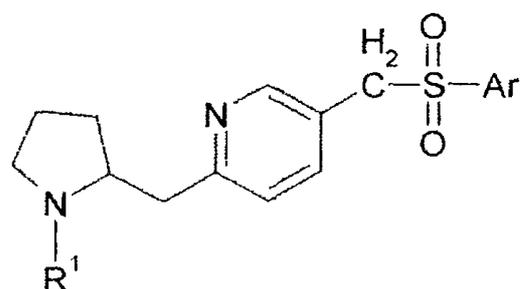
ls



lt



lu



lv

5 Ejemplos de los compuestos preferidos de la fórmula general I se proporcionan en las siguientes tablas A-11, A-12, A-13, A-14, A-15, A-16, A-17, A-18, A-19 y A-20.

Tabla A-11: Compuestos de la fórmula Im, en la que R^{1a} es H y Ar y R¹ tienen el significado dado en una de las filas de la tabla A.

10 Tabla A-12: Compuestos de la fórmula In, en la que R^{1a} es H y Ar y R¹ tienen el significado dado en una fila de la tabla A.

Tabla A-13: Compuestos de la fórmula I_o, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, en la que R^{1a} es H y Ar y R¹ tienen el significado dado en una fila de la tabla A.

Tabla A-14: Compuestos de la fórmula I_p, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, en la que R^{1a} es H y Ar y R¹ tienen el significado dado en una fila de la tabla A.

5 Tabla A-15: Compuestos de la fórmula I_q, en la que R^{1a} es H y Ar y R¹ tienen el significado dado en una fila de la tabla A.

Tabla A-16: Compuestos de la fórmula I_r, en la que R^{1a} es H y Ar y R¹ tienen el significado dado en una fila de la tabla A.

10 Tabla A-17: Compuestos de la fórmula I_s, en la que R^{1a} es H y Ar y R¹ tienen el significado dado en una fila de la tabla A.

Tabla A-18: Compuestos de la fórmula I_t, en la que R^{1a} es H y Ar y R¹ tienen el significado dado en una fila de la tabla A.

Tabla A-19: Compuestos de la fórmula I_u, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, en la que Ar y R¹ tienen el significado dado en una fila de la tabla A.

15 Tabla A-20: Compuestos de la fórmula I_v, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, en la que Ar y R¹ tienen el significado dado en una fila de la tabla A.

Tabla A

No.	R ¹	Ar
1.	metilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
2.	metilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
3.	metilo	4-cianofenilo
4.	metilo	4-metilfenilo
5.	metilo	4-etilfenilo
6.	metilo	4-propilfenilo
7.	metilo	4-metoxifenilo
8.	metilo	4-fluorofenilo
9.	metilo	4-clorofenilo
10.	metilo	4-bromofenilo
11.	metilo	3-(trifluorometil)-fenilo
12.	metilo	4-(trifluorometil)-fenilo
13.	metilo	2-(trifluorometil)-fenilo
14.	metilo	3,4-difluorofenilo
15.	metilo	4-bromo-3-fluorofenilo
16.	metilo	4-bromo-2-fluorofenilo
17.	metilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
18.	metilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
19.	metilo	4-metilsulfanilo
20.	metilo	4-hidroxifenilo
21.	etilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
22.	etilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
23.	etilo	4-cianofenilo
24.	etilo	4-metilfenilo
25.	etilo	4-etilfenilo
26.	etilo	4-propilfenilo
27.	etilo	4-metoxifenilo
28.	etilo	4-fluorofenilo
29.	etilo	4-clorofenilo
30.	etilo	4-bromofenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
31.	etilo	3-(trifluorometil)-fenilo
32.	etilo	4-(trifluorometil)-fenilo
33.	etilo	2-(trifluorometil)-fenilo
34.	etilo	3,4-difluorofenilo
35.	etilo	4-bromo-3-fluorofenilo
36.	etilo	4-bromo-2-fluorofenilo
37.	etilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
38.	etilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
39.	etilo	4-metilsulfanilo
40.	etilo	4-hidroxifenilo
41.	propilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
42.	propilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
43.	propilo	4-cianofenilo
44.	propilo	4-metilfenilo
45.	propilo	4-etilfenilo
46.	propilo	4-propilfenilo
47.	propilo	4-metoxifenilo
48.	propilo	4-fluorofenilo
49.	propilo	4-clorofenilo
50.	propilo	4-bromofenilo
51.	propilo	3-(trifluorometil)fenilo
52.	propilo	4-(trifluorometil)fenilo
53.	propilo	2-(trifluorometil)fenilo
54.	propilo	3,4-difluorofenilo
55.	propilo	4-bromo-3-fluorofenilo
56.	propilo	4-bromo-2-fluorofenilo
57.	propilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
58.	propilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
59.	propilo	4-metilsulfanilo
60.	propilo	4-hidroxifenilo
61.	propilo	4-isopropilfenilo
62.	propilo	4-sec-butilfenilo

ES 2 380 565 T3

(continuación)

No.	R ¹	Ar
63.	propilo	4-isobutilfenilo
64.	propilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
65.	propilo	4-vinilfenilo
66.	propilo	4-isopropenilfenilo
67.	propilo	4-(fluorometil)fenilo
68.	propilo	3-(fluorometil)fenilo
69.	propilo	2-(fluorometil)fenilo
70.	propilo	4-(difluorometil)fenilo
71.	propilo	3-(difluorometil)fenilo
72.	propilo	2-(difluorometil)fenilo
73.	propilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
74.	propilo	4-((S)-fluoroetil)-fenilo
75.	propilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
76.	propilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
77.	propilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
78.	propilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
79.	propilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
80.	propilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
81.	propilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
82.	propilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
83.	propilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
84.	propilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
85.	propilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
86.	propilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
87.	propilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
88.	propilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
89.	propilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
90.	propilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
91.	propilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
92.	propilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
93.	propilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
94.	propilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo

ES 2 380 565 T3

(continuación)

No.	R ¹	Ar
95.	propilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
96.	propilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
97.	propilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
98.	propilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
99.	propilo	4-etoxifenilo
100.	propilo	4-propoxifenilo
101.	propilo	4-isopropoxifenilo
102.	propilo	4-butoxifenilo
103.	propilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
104.	propilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
105.	propilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
106.	propilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
107.	propilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
108.	propilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
109.	propilo	4-ciclopropilfenilo
110.	propilo	4-ciclobutilfenilo
111.	propilo	4-ciclopentilfenilo
112.	propilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
113.	propilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
114.	propilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
115.	propilo	4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
116.	propilo	4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
117.	propilo	4-acetilfenilo
118.	propilo	4-carboxifenilo
119.	propilo	4-(O-bencil)-fenilo
120.	propilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
121.	propilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
122.	propilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
123.	propilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
124.	propilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
125.	propilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
126.	propilo	4-(metilsulfonil)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
127.	propilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
128.	propilo	4-(metoxiamino)-fenilo
129.	propilo	4-(etoxiamino)-fenilo
130.	propilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
131.	propilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
132.	propilo	4-(azetidín-1-il)-fenilo
133.	propilo	4-(2-metilazetidín-1-il)-fenilo
134.	propilo	4-((S)-2-metilazetidín-1-il)-fenilo
135.	propilo	4-((R)-2-metilazetidín-1-il)-fenilo
136.	propilo	4-(3-fluoroazetidín-1-il)-fenilo
137.	propilo	4-(3-metoxiazetidín-1-il)-fenilo
138.	propilo	4-(3-hidroxiazetidín-1-il)-fenilo
139.	propilo	4-(pirrolidín-1-il)-fenilo
140.	propilo	4-(pirrolidín-2-il)-fenilo
141.	propilo	4-((S)-pirrolidín-2-il)-fenilo
142.	propilo	4-((R)-pirrolidín-2-il)-fenilo
143.	propilo	4-(pirrolidín-3-il)-fenilo
144.	propilo	4-((S)-pirrolidín-3-il)-fenilo
145.	propilo	4-((R)-pirrolidín-3-il)-fenilo
146.	propilo	4-(2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
147.	propilo	4-((S)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
148.	propilo	4-((R)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
149.	propilo	4-(3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
150.	propilo	4-((S)-3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
151.	propilo	4-((R)-3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
152.	propilo	4-(2,2-difluoropirrolidín-1-il)-fenilo
153.	propilo	4-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-fenilo
154.	propilo	4-(2-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
155.	propilo	4-((S)-2-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
156.	propilo	4-((R)-2-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
157.	propilo	4-(3-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
158.	propilo	4-((S)-3-metilpirrolidín-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
159.	propilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
160.	propilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
161.	propilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
162.	propilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
163.	propilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
164.	propilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
165.	propilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
166.	propilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
167.	propilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
168.	propilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
169.	propilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
170.	propilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
171.	propilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
172.	propilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
173.	propilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
174.	propilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
175.	propilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
176.	propilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
177.	propilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
178.	propilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
179.	propilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
180.	propilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
181.	propilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
182.	propilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
183.	propilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
184.	propilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
185.	propilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
186.	propilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
187.	propilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
188.	propilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
189.	propilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
190.	propilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo

ES 2 380 565 T3

(continuación)

No.	R ¹	Ar
191.	propilo	4-(furan-2-il)-fenilo
192.	propilo	4-(furan-3-il)-fenilo
193.	propilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
194.	propilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
195.	propilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
196.	propilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
197.	propilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
198.	propilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
199.	propilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
200.	propilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
201.	propilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
202.	propilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
203.	propilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
204.	propilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
205.	propilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
206.	propilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
207.	propilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
208.	propilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
209.	propilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
210.	propilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
211.	propilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
212.	propilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
213.	propilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
214.	propilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
215.	propilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
216.	propilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
217.	propilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
218.	propilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
219.	propilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
220.	propilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
221.	propilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
222.	propilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
223.	propilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
224.	propilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
225.	propilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
226.	propilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
227.	propilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
228.	propilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
229.	propilo	4-furazan-3-il-fenilo
230.	propilo	4-(pirido-2-il)-fenilo
231.	propilo	4-(pirido-3-il)-fenilo
232.	propilo	4-(pirido-4-il)-fenilo
233.	propilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
234.	propilo	4-(piridimidin-4-il)-fenilo
235.	propilo	4-(piridimidin-5-il)-fenilo
236.	propilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
237.	propilo	2-clorotiofen-5-ilo
238.	propilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
239.	propilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
240.	propilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
241.	propilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
242.	propilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
243.	propilo	2-(5-trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
244.	propilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
245.	propilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
246.	propilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
247.	propilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
248.	propilo	tiazol-2-ilo
249.	propilo	4-metiltiazol-2-ilo
250.	propilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
251.	propilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
252.	propilo	5-metiltiazol-2-ilo
253.	propilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
254.	propilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo

ES 2 380 565 T3

(continuación)

No.	R ¹	Ar
255.	propilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
256.	propilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
257.	propilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
258.	propilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
259.	propilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
260.	propilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
261.	propilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
262.	propilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
263.	propilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
264.	propilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
265.	propilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
266.	propilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
267.	propilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
268.	propilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
269.	propilo	3-bromo-2-cloropirido-5-ilo
270.	propilo	2-(4-morfolino)-pirido-5-ilo
271.	propilo	2-fenoxipirido-5-ilo
272.	propilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
273.	propilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
274.	propilo	8-quinolilo
275.	propilo	5-isoquinolilo
276.	propilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
277.	propilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
278.	propilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
279.	propilo	benzotiazol-6-ilo
280.	propilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
281.	propilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
282.	propilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
283.	propilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
284.	etilo	4-isopropilfenilo
285.	etilo	4-sec-butilfenilo
286.	etilo	4-isobutilfenilo

ES 2 380 565 T3

(continuación)

No.	R ¹	Ar
287.	etilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
288.	etilo	4-vinilfenilo
289.	etilo	4-isopropenilfenilo
290.	etilo	4-(fluorometil)fenilo
291.	etilo	3-(fluorometil)fenilo
292.	etilo	2-(fluorometil)fenilo
293.	etilo	4-(difluorometil)fenilo
294.	etilo	3-(difluorometil)fenilo
295.	etilo	2-(difluorometil)fenilo
296.	etilo	4-(trifluorometil)fenilo
297.	etilo	3-(trifluorometil)fenilo
298.	etilo	2-(trifluorometil)fenilo
299.	etilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
300.	etilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
301.	etilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
302.	etilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
303.	etilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
304.	etilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
305.	etilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
306.	etilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
307.	etilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
308.	etilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
309.	etilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
310.	etilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
311.	etilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
312.	etilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
313.	etilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
314.	etilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
315.	etilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
316.	etilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
317.	etilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
318.	etilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo

ES 2 380 565 T3

(continuación)

No.	R ¹	Ar
319.	etilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
320.	etilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
321.	etilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
322.	etilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
323.	etilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
324.	etilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
325.	etilo	4-etoxifenilo
326.	etilo	4-propoxifenilo
327.	etilo	4-isopropoxifenilo
328.	etilo	4-butoxifenilo
329.	etilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
330.	etilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
331.	etilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
332.	etilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
333.	etilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
334.	etilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
335.	etilo	4-ciclopropilfenilo
336.	etilo	4-ciclobutilfenilo
337.	etilo	4-ciclopentilfenilo
338.	etilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
339.	etilo	3,4-difluorofenilo
340.	etilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
341.	etilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
342.	etilo	4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
343.	etilo	4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
344.	etilo	4-acetilfenilo
345.	etilo	4-carboxifenilo
346.	etilo	4-(O-bencil)-fenilo
347.	etilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
348.	etilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
349.	etilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
350.	etilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
351.	etilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
352.	etilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
353.	etilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
354.	etilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
355.	etilo	4-(metoxiamino)-fenilo
356.	etilo	4-(etoxiamino)-fenilo
357.	etilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
358.	etilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
359.	etilo	4-(azetidín-1-il)-fenilo
360.	etilo	4-(2-metilazetidín-1-il)-fenilo
361.	etilo	4-((S)-2-metilazetidín-1-il)-fenilo
362.	etilo	4-((R)-2-metilazetidín-1-il)-fenilo
363.	etilo	4-(3-fluoroazetidín-1-il)-fenilo
364.	etilo	4-(3-metoxiazetidín-1-il)-fenilo
365.	etilo	4-(3-hidroxiazetidín-1-il)-fenilo
366.	etilo	4-(pirrolidín-1-il)-fenilo
367.	etilo	4-(pirrolidín-2-il)-fenilo
368.	etilo	4-((S)-pirrolidín-2-il)-fenilo
369.	etilo	4-((R)-pirrolidín-2-il)-fenilo
370.	etilo	4-(pirrolidín-3-il)-fenilo
371.	etilo	4-((S)-pirrolidín-3-il)-fenilo
372.	etilo	4-((R)-pirrolidín-3-il)-fenilo
373.	etilo	4-(2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
374.	etilo	4-((S)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
375.	etilo	4-((R)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
376.	etilo	4-(3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
377.	etilo	4-((S)-3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
378.	etilo	4-((R)-3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
379.	etilo	4-(2,2-difluoropirrolidín-1-il)-fenilo
380.	etilo	4-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-fenilo
381.	etilo	4-(2-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
382.	etilo	4-((S)-2-metilpirrolidín-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
383.	etilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
384.	etilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
385.	etilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
386.	etilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
387.	etilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
388.	etilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
389.	etilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
390.	etilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
391.	etilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
392.	etilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
393.	etilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
394.	etilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
395.	etilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
396.	etilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
397.	etilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
398.	etilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
399.	etilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
400.	etilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
401.	etilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
402.	etilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
403.	etilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
404.	etilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
405.	etilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
406.	etilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
407.	etilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
408.	etilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
409.	etilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
410.	etilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
411.	etilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
412.	etilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
413.	etilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
414.	etilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
415.	etilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
416.	etilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
417.	etilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
418.	etilo	4-(furan-2-il)-fenilo
419.	etilo	4-(furan-3-il)-fenilo
420.	etilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
421.	etilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
422.	etilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
423.	etilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
424.	etilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
425.	etilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
426.	etilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
427.	etilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
428.	etilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
429.	etilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
430.	etilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
431.	etilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
432.	etilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
433.	etilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
434.	etilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
435.	etilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
436.	etilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
437.	etilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
438.	etilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
439.	etilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
440.	etilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
441.	etilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
442.	etilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
443.	etilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
444.	etilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
445.	etilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
446.	etilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
447.	etilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
448.	etilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
449.	etilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
450.	etilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
451.	etilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
452.	etilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
453.	etilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
454.	etilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
455.	etilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
456.	etilo	4-furazan-3-il-fenilo
457.	etilo	4-(pirido-2-il)-fenilo
458.	etilo	4-(pirido-3-il)-fenilo
459.	etilo	4-(pirido-4-il)-fenilo
460.	etilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
461.	etilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
462.	etilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
463.	etilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
464.	etilo	2-clorotiofen-5-ilo
465.	etilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
466.	etilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
467.	etilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
468.	etilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
469.	etilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
470.	etilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
471.	etilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
472.	etilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
473.	etilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
474.	etilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
475.	etilo	tiazol-2-ilo
476.	etilo	4-metiltiazol-2-ilo
477.	etilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
478.	etilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
479.	etilo	5-metiltiazol-2-ilo
480.	etilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
481.	etilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
482.	etilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
483.	etilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
484.	etilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
485.	etilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
486.	etilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
487.	etilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
488.	etilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
489.	etilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
490.	etilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
491.	etilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
492.	etilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
493.	etilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
494.	etilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
495.	etilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
496.	etilo	3-bromo-2-cloropirido-5-ilo
497.	etilo	2-(4-morfolino)-pirido-5-ilo
498.	etilo	2-fenoxipirido-5-ilo
499.	etilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
500.	etilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
501.	etilo	8-quinolilo
502.	etilo	5-isoquinolilo
503.	etilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
504.	etilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
505.	etilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
506.	etilo	benzotiazol-6-ilo
507.	etilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
508.	etilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
509.	etilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
510.	etilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
511.	metilo	4-isopropilfenilo
512.	metilo	4-sec-butilfenilo
513.	metilo	4-isobutilfenilo
514.	metilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
515.	metilo	4-vinilfenilo
516.	metilo	4-isopropenilfenilo
517.	metilo	4-(fluorometil)fenilo
518.	metilo	3-(fluorometil)fenilo
519.	metilo	2-(fluorometil)fenilo
520.	metilo	4-(difluorometil)fenilo
521.	metilo	3-(difluorometil)fenilo
522.	metilo	2-(difluorometil)fenilo
523.	metilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
524.	metilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
525.	metilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
526.	metilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
527.	metilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
528.	metilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
529.	metilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
530.	metilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
531.	metilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
532.	metilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
533.	metilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
534.	metilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
535.	metilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
536.	metilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
537.	metilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
538.	metilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
539.	metilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
540.	metilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
541.	metilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
542.	metilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
543.	metilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
544.	metilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
545.	metilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
546.	metilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
547.	metilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
548.	metilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
549.	metilo	4-etoxifenilo
550.	metilo	4-propoxifenilo
551.	metilo	4-isopropoxifenilo
552.	metilo	4-butoxifenilo
553.	metilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
554.	metilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
555.	metilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
556.	metilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
557.	metilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
558.	metilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
559.	metilo	4-ciclopropilfenilo
560.	metilo	4-ciclobutilfenilo
561.	metilo	4-ciclopentilfenilo
562.	metilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
563.	metilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
564.	metilo	4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
565.	metilo	4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
566.	metilo	4-acetilfenilo
567.	metilo	4-carboxifenilo
568.	metilo	4-cianofenilo
569.	metilo	4-hidroxifenilo
570.	metilo	4-(O-bencil)-fenilo
571.	metilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
572.	metilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
573.	metilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
574.	metilo	4-(metilsulfanil)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
575.	metilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
576.	metilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
577.	metilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
578.	metilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
579.	metilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
580.	metilo	4-(metoxiamino)-fenilo
581.	metilo	4-(etoxiamino)-fenilo
582.	metilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
583.	metilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
584.	metilo	4-(azetidín-1-il)-fenilo
585.	metilo	4-(2-metilazetidín-1-il)-fenilo
586.	metilo	4-((S)-2-metilazetidín-1-il)-fenilo
587.	metilo	4-((R)-2-metilazetidín-1-il)-fenilo
588.	metilo	4-(3-fluoroazetidín-1-il)-fenilo
589.	metilo	4-(3-metoxiazetidín-1-il)-fenilo
590.	metilo	4-(3-hidroxiazetidín-1-il)-fenilo
591.	metilo	4-(pirrolidín-1-il)-fenilo
592.	metilo	4-(pirrolidín-2-il)-fenilo
593.	metilo	4-((S)-pirrolidín-2-il)-fenilo
594.	metilo	4-((R)-pirrolidín-2-il)-fenilo
595.	metilo	4-(pirrolidín-3-il)-fenilo
596.	metilo	4-((S)-pirrolidín-3-il)-fenilo
597.	metilo	4-((R)-pirrolidín-3-il)-fenilo
598.	metilo	4-(2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
599.	metilo	4-((S)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
600.	metilo	4-((R)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
601.	metilo	4-(3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
602.	metilo	4-((S)-3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
603.	metilo	4-((R)-3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
604.	metilo	4-(2,2-difluoropirrolidín-1-il)-fenilo
605.	metilo	4-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-fenilo
606.	metilo	4-(2-metilpirrolidín-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
607.	metilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
608.	metilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
609.	metilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
610.	metilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
611.	metilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
612.	metilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
613.	metilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
614.	metilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
615.	metilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
616.	metilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
617.	metilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
618.	metilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
619.	metilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
620.	metilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
621.	metilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
622.	metilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
623.	metilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
624.	metilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
625.	metilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
626.	metilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
627.	metilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
628.	metilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
629.	metilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
630.	metilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
631.	metilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
632.	metilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
633.	metilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
634.	metilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
635.	metilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
636.	metilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
637.	metilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
638.	metilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
639.	metilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
640.	metilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
641.	metilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
642.	metilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
643.	metilo	4-(furan-2-il)-fenilo
644.	metilo	4-(furan-3-il)-fenilo
645.	metilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
646.	metilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
647.	metilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
648.	metilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
649.	metilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
650.	metilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
651.	metilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
652.	metilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
653.	metilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
654.	metilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
655.	metilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
656.	metilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
657.	metilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
658.	metilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
659.	metilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
660.	metilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
661.	metilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
662.	metilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
663.	metilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
664.	metilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
665.	metilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
666.	metilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
667.	metilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
668.	metilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
669.	metilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
670.	metilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
671.	metilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
672.	metilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
673.	metilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
674.	metilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
675.	metilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
676.	metilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
677.	metilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
678.	metilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
679.	metilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
680.	metilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
681.	metilo	4-furazan-3-il-fenilo
682.	metilo	4-(pirido-2-il)-fenilo
683.	metilo	4-(pirido-3-il)-fenilo
684.	metilo	4-(pirido-4-il)-fenilo
685.	metilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
686.	metilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
687.	metilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
688.	metilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
689.	metilo	2-clorotiofen-5-ilo
690.	metilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
691.	metilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
692.	metilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
693.	metilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
694.	metilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
695.	metilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
696.	metilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
697.	metilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
698.	metilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
699.	metilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
700.	metilo	tiazol-2-ilo
701.	metilo	4-metiltiazol-2-ilo
702.	metilo	4-isopropiltiazol-2-ilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
703.	metilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
704.	metilo	5-metiltiazol-2-ilo
705.	metilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
706.	metilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
707.	metilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
708.	metilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
709.	metilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
710.	metilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
711.	metilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
712.	metilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
713.	metilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
714.	metilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
715.	metilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
716.	metilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
717.	metilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
718.	metilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
719.	metilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
720.	metilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
721.	metilo	3-bromo-2-cloropirido-5-ilo
722.	metilo	2-(4-morfolino)-pirido-5-ilo
723.	metilo	2-fenoxipirido-5-ilo
724.	metilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
725.	metilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
726.	metilo	8-quinolilo
727.	metilo	5-isoquinolilo
728.	metilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
729.	metilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
730.	metilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
731.	metilo	benzotiazol-6-ilo
732.	metilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
733.	metilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
734.	metilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo

ES 2 380 565 T3

(continuación)

No.	R ¹	Ar
735.	metilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
736.	3-fluoropropilo	4-metilfenilo
737.	3-fluoropropilo	4-etilfenilo
738.	3-fluoropropilo	4-propilfenilo
739.	3-fluoropropilo	4-isopropilfenilo
740.	3-fluoropropilo	4-sec-butilfenilo
741.	3-fluoropropilo	4-isobutilfenilo
742.	3-fluoropropilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
743.	3-fluoropropilo	4-vinilfenilo
744.	3-fluoropropilo	4-isopropenilfenilo
745.	3-fluoropropilo	4-fluorofenilo
746.	3-fluoropropilo	4-clorofenilo
747.	3-fluoropropilo	4-bromofenilo
748.	3-fluoropropilo	4-(fluorometil)fenilo
749.	3-fluoropropilo	3-(fluorometil)fenilo
750.	3-fluoropropilo	2-(fluorometil)fenilo
751.	3-fluoropropilo	4-(difluorometil)fenilo
752.	3-fluoropropilo	3-(difluorometil)fenilo
753.	3-fluoropropilo	2-(difluorometil)fenilo
754.	3-fluoropropilo	4-(trifluorometil)fenilo
755.	3-fluoropropilo	3-(trifluorometil)fenilo
756.	3-fluoropropilo	2-(trifluorometil)fenilo
757.	3-fluoropropilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
758.	3-fluoropropilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
759.	3-fluoropropilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
760.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
761.	3-fluoropropilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
762.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
763.	3-fluoropropilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
764.	3-fluoropropilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
765.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
766.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo

ES 2 380 565 T3

(continuación)

No.	R ¹	Ar
767.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
768.	3-fluoropropilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
769.	3-fluoropropilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
770.	3-fluoropropilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
771.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
772.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
773.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
774.	3-fluoropropilo	4,(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
775.	3-fluoropropilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
776.	3-fluoropropilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
777.	3-fluoropropilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
778.	3-fluoropropilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
779.	3-fluoropropilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
780.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
781.	3-fluoropropilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
782.	3-fluoropropilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
783.	3-fluoropropilo	4-metoxifenilo
784.	3-fluoropropilo	4-etoxifenilo
785.	3-fluoropropilo	4-propoxifenilo
786.	3-fluoropropilo	4-isopropoxifenilo
787.	3-fluoropropilo	4-butoxifenilo
788.	3-fluoropropilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
789.	3-fluoropropilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
790.	3-fluoropropilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
791.	3-fluoropropilo	3-(trifluorometoxi)fenilo
792.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
793.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
794.	3-fluoropropilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
795.	3-fluoropropilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
796.	3-fluoropropilo	4-ciclopropilfenilo
797.	3-fluoropropilo	4-ciclobutilfenilo
798.	3-fluoropropilo	4-ciclopentilfenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
799.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
800.	3-fluoropropilo	3,4-difluorofenilo
801.	3-fluoropropilo	4-bromo-3-fluorofenilo
802.	3-fluoropropilo	4-bromo-2-fluorofenilo
803.	3-fluoropropilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
804.	3-fluoropropilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
805.	3-fluoropropilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
806.	3-fluoropropilo	4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
807.	3-fluoropropilo	4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
808.	3-fluoropropilo	4-acetilfenilo
809.	3-fluoropropilo	4-carboxifenilo
810.	3-fluoropropilo	4-cianofenilo
811.	3-fluoropropilo	4-hidroxifenilo
812.	3-fluoropropilo	4-(O-bencil)-fenilo
813.	3-fluoropropilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
814.	3-fluoropropilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
815.	3-fluoropropilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
816.	3-fluoropropilo	4-(metilsulfanilo)-fenilo
817.	3-fluoropropilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
818.	3-fluoropropilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
819.	3-fluoropropilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
820.	3-fluoropropilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
821.	3-fluoropropilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
822.	3-fluoropropilo	4-(metoxiamino)-fenilo
823.	3-fluoropropilo	4-(etoxiamino)-fenilo
824.	3-fluoropropilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
825.	3-fluoropropilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
826.	3-fluoropropilo	4-(azetidin-1-il)-fenilo
827.	3-fluoropropilo	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
828.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
829.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
830.	3-fluoropropilo	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
831.	3-fluoropropilo	4-(3-metoxiazetidín-1-il)-fenilo
832.	3-fluoropropilo	4-(3-hidroxiazetidín-1-il)-fenilo
833.	3-fluoropropilo	4-(pirrolidín-1-il)-fenilo
834.	3-fluoropropilo	4-(pirrolidín-2-il)-fenilo
835.	3-fluoropropilo	4-((S)-pirrolidín-2-il)-fenilo
836.	3-fluoropropilo	4-((R)-pirrolidín-2-il)-fenilo
837.	3-fluoropropilo	4-(pirrolidín-3-il)-fenilo
838.	3-fluoropropilo	4-((S)-pirrolidín-3-il)-fenilo
839.	3-fluoropropilo	4-((R)-pirrolidín-3-il)-fenilo
840.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
841.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
842.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
843.	3-fluoropropilo	4-(3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
844.	3-fluoropropilo	4-((S)-3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
845.	3-fluoropropilo	4-((R)-3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
846.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluoropirrolidín-1-il)-fenilo
847.	3-fluoropropilo	4-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-fenilo
848.	3-fluoropropilo	4-(2-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
849.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
850.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
851.	3-fluoropropilo	4-(3-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
852.	3-fluoropropilo	4-((S)-3-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
853.	3-fluoropropilo	4-((R)-3-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
854.	3-fluoropropilo	4-(1-metilpirrolidín-2-il)-fenilo
855.	3-fluoropropilo	4-((S)-1-metilpirrolidín-2-il)-fenilo
856.	3-fluoropropilo	4-((R)-1-metilpirrolidín-2-il)-fenilo
857.	3-fluoropropilo	4-(1-metilpirrolidín-3-il)-fenilo
858.	3-fluoropropilo	4-((S)-1-metilpirrolidín-3-il)-fenilo
859.	3-fluoropropilo	4-((R)-1-metilpirrolidín-3-il)-fenilo
860.	3-fluoropropilo	4-(2,2-dimetilpirrolidín-1-il)-fenilo
861.	3-fluoropropilo	4-(3,3-dimetilpirrolidín-1-il)-fenilo
862.	3-fluoropropilo	4-(2-trifluorometilpirrolidín-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
863.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
864.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
865.	3-fluoropropilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
866.	3-fluoropropilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
867.	3-fluoropropilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
868.	3-fluoropropilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
869.	3-fluoropropilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
870.	3-fluoropropilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
871.	3-fluoropropilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
872.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
873.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
874.	3-fluoropropilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
875.	3-fluoropropilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
876.	3-fluoropropilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
877.	3-fluoropropilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
878.	3-fluoropropilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
879.	3-fluoropropilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
880.	3-fluoropropilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
881.	3-fluoropropilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
882.	3-fluoropropilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
883.	3-fluoropropilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
884.	3-fluoropropilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
885.	3-fluoropropilo	4-(furan-2-il)-fenilo
886.	3-fluoropropilo	4-(furan-3-il)-fenilo
887.	3-fluoropropilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
888.	3-fluoropropilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
889.	3-fluoropropilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
890.	3-fluoropropilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
891.	3-fluoropropilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
892.	3-fluoropropilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
893.	3-fluoropropilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
894.	3-fluoropropilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
895.	3-fluoropropilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
896.	3-fluoropropilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
897.	3-fluoropropilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
898.	3-fluoropropilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
899.	3-fluoropropilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
900.	3-fluoropropilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
901.	3-fluoropropilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
902.	3-fluoropropilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
903.	3-fluoropropilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
904.	3-fluoropropilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
905.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
906.	3-fluoropropilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
907.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
908.	3-fluoropropilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
909.	3-fluoropropilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
910.	3-fluoropropilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
911.	3-fluoropropilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
912.	3-fluoropropilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
913.	3-fluoropropilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
914.	3-fluoropropilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
915.	3-fluoropropilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
916.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
917.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]oxadiazol-5-il)-fenilo
918.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
919.	3-fluoropropilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
920.	3-fluoropropilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
921.	3-fluoropropilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
922.	3-fluoropropilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
923.	3-fluoropropilo	4-furazan-3-il-fenilo
924.	3-fluoropropilo	4-(pirido-2-il)-fenilo
925.	3-fluoropropilo	4-(pirido-3-il)-fenilo
926.	3-fluoropropilo	4-(pirido-4-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
927.	3-fluoropropilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
928.	3-fluoropropilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
929.	3-fluoropropilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
930.	3-fluoropropilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
931.	3-fluoropropilo	2-clorotiofen-5-ilo
932.	3-fluoropropilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
933.	3-fluoropropilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
934.	3-fluoropropilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
935.	3-fluoropropilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
936.	3-fluoropropilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
937.	3-fluoropropilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
938.	3-fluoropropilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
939.	3-fluoropropilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
940.	3-fluoropropilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
941.	3-fluoropropilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
942.	3-fluoropropilo	tiazol-2-ilo
943.	3-fluoropropilo	4-metiltiazol-2-ilo
944.	3-fluoropropilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
945.	3-fluoropropilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
946.	3-fluoropropilo	5-metiltiazol-2-ilo
947.	3-fluoropropilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
948.	3-fluoropropilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
949.	3-fluoropropilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
950.	3-fluoropropilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
951.	3-fluoropropilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
952.	3-fluoropropilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
953.	3-fluoropropilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
954.	3-fluoropropilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
955.	3-fluoropropilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
956.	3-fluoropropilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
957.	3-fluoropropilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
958.	3-fluoropropilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo

ES 2 380 565 T3

(continuación)

No.	R ¹	Ar
959.	3-fluoropropilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
960.	3-fluoropropilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
961.	3-fluoropropilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
962.	3-fluoropropilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
963.	3-fluoropropilo	3-bromo-2-cloropirido-5-ilo
964.	3-fluoropropilo	2-(4-morfolino)-pirido-5-ilo
965.	3-fluoropropilo	2-fenoxipirido-5-ilo
966.	3-fluoropropilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
967.	3-fluoropropilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
968.	3-fluoropropilo	8-quinolilo
969.	3-fluoropropilo	5-isoquinolilo
970.	3-fluoropropilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
971.	3-fluoropropilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
972.	3-fluoropropilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
973.	3-fluoropropilo	benzotiazol-6-ilo
974.	3-fluoropropilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
975.	3-fluoropropilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
976.	3-fluoropropilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
977.	3-fluoropropilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
978.	2-fluoroetilo	4-metilfenilo
979.	2-fluoroetilo	4-etilfenilo
980.	2-fluoroetilo	4-propilfenilo
981.	2-fluoroetilo	4-isopropilfenilo
982.	2-fluoroetilo	4-sec-butilfenilo
983.	2-fluoroetilo	4-isobutilfenilo
984.	2-fluoroetilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
985.	2-fluoroetilo	4-vinilfenilo
986.	2-fluoroetilo	4-isopropenilfenilo
987.	2-fluoroetilo	4-fluorofenilo
988.	2-fluoroetilo	4-clorofenilo
989.	2-fluoroetilo	4-bromofenilo
990.	2-fluoroetilo	4-(fluorometil)fenilo

ES 2 380 565 T3

(continuación)

No.	R ¹	Ar
991.	2-fluoroetilo	3-(fluorometil)fenilo
992.	2-fluoroetilo	2-(fluorometil)fenilo
993.	2-fluoroetilo	4-(difluorometil)fenilo
994.	2-fluoroetilo	3-(difluorometil)fenilo
995.	2-fluoroetilo	2-(difluorometil)fenilo
996.	2-fluoroetilo	4-(trifluorometil)fenilo
997.	2-fluoroetilo	3-(trifluorometil)fenilo
998.	2-fluoroetilo	2-(trifluorometil)fenilo
999.	2-fluoroetilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
1000.	2-fluoroetilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
1001.	2-fluoroetilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
1002.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
1003.	2-fluoroetilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
1004.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
1005.	2-fluoroetilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
1006.	2-fluoroetilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
1007.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
1008.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
1009.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
1010.	2-fluoroetilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
1011.	2-fluoroetilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
1012.	2-fluoroetilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1013.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1014.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1015.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1016.	2-fluoroetilo	4,(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1017.	2-fluoroetilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1018.	2-fluoroetilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1019.	2-fluoroetilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1020.	2-fluoroetilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1021.	2-fluoroetilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1022.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo

ES 2 380 565 T3

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1023.	2-fluoroetilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
1024.	2-fluoroetilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
1025.	2-fluoroetilo	4-metoxifenilo
1026.	2-fluoroetilo	4-etoxifenilo
1027.	2-fluoroetilo	4-propoxifenilo
1028.	2-fluoroetilo	4-isopropoxifenilo
1029.	2-fluoroetilo	4-butoxifenilo
1030.	2-fluoroetilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
1031.	2-fluoroetilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
1032.	2-fluoroetilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
1033.	2-fluoroetilo	3-(trifluorometoxi)fenilo
1034.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1035.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
1036.	2-fluoroetilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
1037.	2-fluoroetilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
1038.	2-fluoroetilo	4-ciclopropilfenilo
1039.	2-fluoroetilo	4-ciclobutilfenilo
1040.	2-fluoroetilo	4-ciclopentilfenilo
1041.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
1042.	2-fluoroetilo	3,4-difluorofenilo
1043.	2-fluoroetilo	4-bromo-3-fluorofenilo
1044.	2-fluoroetilo	4-bromo-2-fluorofenilo
1045.	2-fluoroetilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
1046.	2-fluoroetilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
1047.	2-fluoroetilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
1048.	2-fluoroetilo	4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
1049.	2-fluoroetilo	4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
1050.	2-fluoroetilo	4-acetilfenilo
1051.	2-fluoroetilo	4-carboxifenilo
1052.	2-fluoroetilo	4-cianofenilo
1053.	2-fluoroetilo	4-hidroxifenilo
1054.	2-fluoroetilo	4-(O-bencil)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1055.	2-fluoroetilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
1056.	2-fluoroetilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
1057.	2-fluoroetilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
1058.	2-fluoroetilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
1059.	2-fluoroetilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
1060.	2-fluoroetilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
1061.	2-fluoroetilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
1062.	2-fluoroetilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
1063.	2-fluoroetilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
1064.	2-fluoroetilo	4-(metoxiamino)-fenilo
1065.	2-fluoroetilo	4-(etoxiamino)-fenilo
1066.	2-fluoroetilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
1067.	2-fluoroetilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
1068.	2-fluoroetilo	4-(azetidín-1-il)-fenilo
1069.	2-fluoroetilo	4-(2-metilazetidín-1-il)-fenilo
1070.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-metilazetidín-1-il)-fenilo
1071.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-metilazetidín-1-il)-fenilo
1072.	2-fluoroetilo	4-(3-fluoroazetidín-1-il)-fenilo
1073.	2-fluoroetilo	4-(3-metoxiazetidín-1-il)-fenilo
1074.	2-fluoroetilo	4-(3-hidroxiazetidín-1-il)-fenilo
1075.	2-fluoroetilo	4-(pirrolidín-1-il)-fenilo
1076.	2-fluoroetilo	4-(pirrolidín-2-il)-fenilo
1077.	2-fluoroetilo	4-((S)-pirrolidín-2-il)-fenilo
1078.	2-fluoroetilo	4-((R)-pirrolidín-2-il)-fenilo
1079.	2-fluoroetilo	4-(pirrolidín-3-il)-fenilo
1080.	2-fluoroetilo	4-((S)-pirrolidín-3-il)-fenilo
1081.	2-fluoroetilo	4-((R)-pirrolidín-3-il)-fenilo
1082.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
1083.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
1084.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
1085.	2-fluoroetilo	4-(3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
1086.	2-fluoroetilo	4-((S)-3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1087.	2-fluoroetilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1088.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1089.	2-fluoroetilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1090.	2-fluoroetilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1091.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1092.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1093.	2-fluoroetilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1094.	2-fluoroetilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1095.	2-fluoroetilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1096.	2-fluoroetilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1097.	2-fluoroetilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1098.	2-fluoroetilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1099.	2-fluoroetilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1100.	2-fluoroetilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1101.	2-fluoroetilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1102.	2-fluoroetilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1103.	2-fluoroetilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1104.	2-fluoroetilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1105.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1106.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1107.	2-fluoroetilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1108.	2-fluoroetilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1109.	2-fluoroetilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1110.	2-fluoroetilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
1111.	2-fluoroetilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
1112.	2-fluoroetilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
1113.	2-fluoroetilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1114.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1115.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1116.	2-fluoroetilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
1117.	2-fluoroetilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
1118.	2-fluoroetilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1119.	2-fluoroetilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
1120.	2-fluoroetilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1121.	2-fluoroetilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1122.	2-fluoroetilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
1123.	2-fluoroetilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
1124.	2-fluoroetilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
1125.	2-fluoroetilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
1126.	2-fluoroetilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
1127.	2-fluoroetilo	4-(furan-2-il)-fenilo
1128.	2-fluoroetilo	4-(furan-3-il)-fenilo
1129.	2-fluoroetilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
1130.	2-fluoroetilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
1131.	2-fluoroetilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
1132.	2-fluoroetilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
1133.	2-fluoroetilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
1134.	2-fluoroetilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
1135.	2-fluoroetilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1136.	2-fluoroetilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1137.	2-fluoroetilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
1138.	2-fluoroetilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
1139.	2-fluoroetilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
1140.	2-fluoroetilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
1141.	2-fluoroetilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
1142.	2-fluoroetilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
1143.	2-fluoroetilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
1144.	2-fluoroetilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
1145.	2-fluoroetilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
1146.	2-fluoroetilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
1147.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
1148.	2-fluoroetilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
1149.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
1150.	2-fluoroetilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1151.	2-fluoroetilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
1152.	2-fluoroetilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1153.	2-fluoroetilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1154.	2-fluoroetilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1155.	2-fluoroetilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1156.	2-fluoroetilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1157.	2-fluoroetilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1158.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
1159.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]oxadiazol-5-il)-fenilo
1160.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
1161.	2-fluoroetilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1162.	2-fluoroetilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
1163.	2-fluoroetilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
1164.	2-fluoroetilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1165.	2-fluoroetilo	4-furazan-3-il-fenilo
1166.	2-fluoroetilo	4-(pirido-2-il)-fenilo
1167.	2-fluoroetilo	4-(pirido-3-il)-fenilo
1168.	2-fluoroetilo	4-(pirido-4-il)-fenilo
1169.	2-fluoroetilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
1170.	2-fluoroetilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
1171.	2-fluoroetilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
1172.	2-fluoroetilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
1173.	2-fluoroetilo	2-clorotiofen-5-ilo
1174.	2-fluoroetilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
1175.	2-fluoroetilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
1176.	2-fluoroetilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
1177.	2-fluoroetilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
1178.	2-fluoroetilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
1179.	2-fluoroetilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
1180.	2-fluoroetilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
1181.	2-fluoroetilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
1182.	2-fluoroetilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1183.	2-fluoroetilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
1184.	2-fluoroetilo	tiazol-2-ilo
1185.	2-fluoroetilo	4-metiltiazol-2-ilo
1186.	2-fluoroetilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
1187.	2-fluoroetilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
1188.	2-fluoroetilo	5-metiltiazol-2-ilo
1189.	2-fluoroetilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
1190.	2-fluoroetilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
1191.	2-fluoroetilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
1192.	2-fluoroetilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
1193.	2-fluoroetilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1194.	2-fluoroetilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1195.	2-fluoroetilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1196.	2-fluoroetilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1197.	2-fluoroetilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1198.	2-fluoroetilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1199.	2-fluoroetilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1200.	2-fluoroetilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1201.	2-fluoroetilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1202.	2-fluoroetilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1203.	2-fluoroetilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1204.	2-fluoroetilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1205.	2-fluoroetilo	3-bromo-2-cloropirido-5-ilo
1206.	2-fluoroetilo	2-(4-morfolino)-pirido-5-ilo
1207.	2-fluoroetilo	2-fenoxipirido-5-ilo
1208.	2-fluoroetilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
1209.	2-fluoroetilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
1210.	2-fluoroetilo	8-quinolilo
1211.	2-fluoroetilo	5-isoquinolilo
1212.	2-fluoroetilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
1213.	2-fluoroetilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
1214.	2-fluoroetilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo

ES 2 380 565 T3

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1215.	2-fluoroetilo	benzotiazol-6-ilo
1216.	2-fluoroetilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1217.	2-fluoroetilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1218.	2-fluoroetilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1219.	2-fluoroetilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
1220.	ciclopropilmetilo	4-metilfenilo
1221.	ciclopropilmetilo	4-etilfenilo
1222.	ciclopropilmetilo	4-propilfenilo
1223.	ciclopropilmetilo	4-isopropilfenilo
1224.	ciclopropilmetilo	4-sec-butilfenilo
1225.	ciclopropilmetilo	4-isobutilfenilo
1226.	ciclopropilmetilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
1227.	ciclopropilmetilo	4-vinilfenilo
1228.	ciclopropilmetilo	4-isopropenilfenilo
1229.	ciclopropilmetilo	4-fluorofenilo
1230.	ciclopropilmetilo	4-clorofenilo
1231.	ciclopropilmetilo	4-bromofenilo
1232.	ciclopropilmetilo	4-(fluorometil)fenilo
1233.	ciclopropilmetilo	3-(fluorometil)fenilo
1234.	ciclopropilmetilo	2-(fluorometil)fenilo
1235.	ciclopropilmetilo	4-(difluorometil)fenilo
1236.	ciclopropilmetilo	3-(difluorometil)fenilo
1237.	ciclopropilmetilo	2-(difluorometil)fenilo
1238.	ciclopropilmetilo	4-(trifluorometil)fenilo
1239.	ciclopropilmetilo	3-(trifluorometil)fenilo
1240.	ciclopropilmetilo	2-(trifluorometil)fenilo
1241.	ciclopropilmetilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
1242.	ciclopropilmetilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
1243.	ciclopropilmetilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
1244.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
1245.	ciclopropilmetilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
1246.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo

ES 2 380 565 T3

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1247.	ciclopropilmetilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
1248.	ciclopropilmetilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
1249.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
1250.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
1251.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
1252.	ciclopropilmetilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
1253.	ciclopropilmetilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
1254.	ciclopropilmetilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1255.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1256.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1257.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1258.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1259.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1260.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1261.	ciclopropilmetilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1262.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1263.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1264.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
1265.	ciclopropilmetilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
1266.	ciclopropilmetilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
1267.	ciclopropilmetilo	4-metoxifenilo
1268.	ciclopropilmetilo	4-etoxifenilo
1269.	ciclopropilmetilo	4-propoxifenilo
1270.	ciclopropilmetilo	4-isopropoxifenilo
1271.	ciclopropilmetilo	4-butoxifenilo
1272.	ciclopropilmetilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
1273.	ciclopropilmetilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
1274.	ciclopropilmetilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
1275.	ciclopropilmetilo	3-(trifluorometoxi)fenilo
1276.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1277.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
1278.	ciclopropilmetilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1279.	ciclopropilmetilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
1280.	ciclopropilmetilo	4-ciclopropilfenilo
1281.	ciclopropilmetilo	4-ciclobutilfenilo
1282.	ciclopropilmetilo	4-ciclopentilfenilo
1283.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
1284.	ciclopropilmetilo	3,4-difluorofenilo
1285.	ciclopropilmetilo	4-bromo-3-fluorofenilo
1286.	ciclopropilmetilo	4-bromo-2-fluorofenilo
1287.	ciclopropilmetilo	4-bromo-2,5-difluorofenilo
1288.	ciclopropilmetilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
1289.	ciclopropilmetilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
1290.	ciclopropilmetilo	4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
1291.	ciclopropilmetilo	4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
1292.	ciclopropilmetilo	4-acetilfenilo
1293.	ciclopropilmetilo	4-carboxifenilo
1294.	ciclopropilmetilo	4-cianofenilo
1295.	ciclopropilmetilo	4-hidroxifenilo
1296.	ciclopropilmetilo	4-(O-bencil)-fenilo
1297.	ciclopropilmetilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
1298.	ciclopropilmetilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
1299.	ciclopropilmetilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
1300.	ciclopropilmetilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
1301.	ciclopropilmetilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
1302.	ciclopropilmetilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
1303.	ciclopropilmetilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
1304.	ciclopropilmetilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
1305.	ciclopropilmetilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
1306.	ciclopropilmetilo	4-(metoxiamino)-fenilo
1307.	ciclopropilmetilo	4-(etoxiamino)-fenilo
1308.	ciclopropilmetilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
1309.	ciclopropilmetilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
1310.	ciclopropilmetilo	4-(azetidín-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1311.	ciclopropilmetilo	4-(2-metilazetidín-1-il)-fenilo
1312.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-metilazetidín-1-il)-fenilo
1313.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-metilazetidín-1-il)-fenilo
1314.	ciclopropilmetilo	4-(3-fluoroazetidín-1-il)-fenilo
1315.	ciclopropilmetilo	4-(3-metoxiazetidín-1-il)-fenilo
1316.	ciclopropilmetilo	4-(3-hidroxiazetidín-1-il)-fenilo
1317.	ciclopropilmetilo	4-(pirrolidín-1-il)-fenilo
1318.	ciclopropilmetilo	4-(pirrolidín-2-il)-fenilo
1319.	ciclopropilmetilo	4-((S)-pirrolidín-2-il)-fenilo
1320.	ciclopropilmetilo	4-((R)-pirrolidín-2-il)-fenilo
1321.	ciclopropilmetilo	4-(pirrolidín-3-il)-fenilo
1322.	ciclopropilmetilo	4-((S)-pirrolidín-3-il)-fenilo
1323.	ciclopropilmetilo	4-((R)-pirrolidín-3-il)-fenilo
1324.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
1325.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
1326.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
1327.	ciclopropilmetilo	4-(3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
1328.	ciclopropilmetilo	4-((S)-3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
1329.	ciclopropilmetilo	4-((R)-3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
1330.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluoropirrolidín-1-il)-fenilo
1331.	ciclopropilmetilo	4-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-fenilo
1332.	ciclopropilmetilo	4-(2-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
1333.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
1334.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
1335.	ciclopropilmetilo	4-(3-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
1336.	ciclopropilmetilo	4-((S)-3-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
1337.	ciclopropilmetilo	4-((R)-3-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
1338.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilpirrolidín-2-il)-fenilo
1339.	ciclopropilmetilo	4-((S)-1-metilpirrolidín-2-il)-fenilo
1340.	ciclopropilmetilo	4-((R)-1-metilpirrolidín-2-il)-fenilo
1341.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilpirrolidín-3-il)-fenilo
1342.	ciclopropilmetilo	4-((S)-1-metilpirrolidín-3-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1343.	ciclopropilmetilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1344.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1345.	ciclopropilmetilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1346.	ciclopropilmetilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1347.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1348.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1349.	ciclopropilmetilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1350.	ciclopropilmetilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1351.	ciclopropilmetilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1352.	ciclopropilmetilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
1353.	ciclopropilmetilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
1354.	ciclopropilmetilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
1355.	ciclopropilmetilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1356.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1357.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1358.	ciclopropilmetilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
1359.	ciclopropilmetilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
1360.	ciclopropilmetilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
1361.	ciclopropilmetilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
1362.	ciclopropilmetilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1363.	ciclopropilmetilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1364.	ciclopropilmetilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
1365.	ciclopropilmetilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
1366.	ciclopropilmetilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
1367.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
1368.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
1369.	ciclopropilmetilo	4-(furan-2-il)-fenilo
1370.	ciclopropilmetilo	4-(furan-3-il)-fenilo
1371.	ciclopropilmetilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
1372.	ciclopropilmetilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
1373.	ciclopropilmetilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
1374.	ciclopropilmetilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo

ES 2 380 565 T3

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1375.	ciclopropilmetilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
1376.	ciclopropilmetilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
1377.	ciclopropilmetilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1378.	ciclopropilmetilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1379.	ciclopropilmetilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
1380.	ciclopropilmetilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
1381.	ciclopropilmetilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
1382.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
1383.	ciclopropilmetilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
1384.	ciclopropilmetilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
1385.	ciclopropilmetilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
1386.	ciclopropilmetilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
1387.	ciclopropilmetilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
1388.	ciclopropilmetilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
1389.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
1390.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
1391.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
1392.	ciclopropilmetilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1393.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
1394.	ciclopropilmetilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1395.	ciclopropilmetilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1396.	ciclopropilmetilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1397.	ciclopropilmetilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1398.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1399.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1400.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
1401.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1402.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
1403.	ciclopropilmetilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1404.	ciclopropilmetilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
1405.	ciclopropilmetilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
1406.	ciclopropilmetilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1407.	ciclopropilmetilo	4-furazan-3-il-fenilo
1408.	ciclopropilmetilo	4-(pirido-2-il)-fenilo
1409.	ciclopropilmetilo	4-(pirido-3-il)-fenilo
1410.	ciclopropilmetilo	4-(pirido-4-il)-fenilo
1411.	ciclopropilmetilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
1412.	ciclopropilmetilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
1413.	ciclopropilmetilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
1414.	ciclopropilmetilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
1415.	ciclopropilmetilo	2-clorotiofen-5-ilo
1416.	ciclopropilmetilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
1417.	ciclopropilmetilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
1418.	ciclopropilmetilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
1419.	ciclopropilmetilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
1420.	ciclopropilmetilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
1421.	ciclopropilmetilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
1422.	ciclopropilmetilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
1423.	ciclopropilmetilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
1424.	ciclopropilmetilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
1425.	ciclopropilmetilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
1426.	ciclopropilmetilo	tiazol-2-ilo
1427.	ciclopropilmetilo	4-metiltiazol-2-ilo
1428.	ciclopropilmetilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
1429.	ciclopropilmetilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
1430.	ciclopropilmetilo	5-metiltiazol-2-ilo
1431.	ciclopropilmetilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
1432.	ciclopropilmetilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
1433.	ciclopropilmetilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
1434.	ciclopropilmetilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
1435.	ciclopropilmetilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1436.	ciclopropilmetilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1437.	ciclopropilmetilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1438.	ciclopropilmetilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1439.	ciclopropilmetilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1440.	ciclopropilmetilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1441.	ciclopropilmetilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1442.	ciclopropilmetilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1443.	ciclopropilmetilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1444.	ciclopropilmetilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1445.	ciclopropilmetilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1446.	ciclopropilmetilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1447.	ciclopropilmetilo	3-bromo-2-cloropirido-5-ilo
1448.	ciclopropilmetilo	2-(4-morfolino)-pirido-5-ilo
1449.	ciclopropilmetilo	2-fenoxipirido-5-ilo
1450.	ciclopropilmetilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
1451.	ciclopropilmetilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
1452.	ciclopropilmetilo	8-quinolilo
1453.	ciclopropilmetilo	5-isoquinolilo
1454.	ciclopropilmetilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
1455.	ciclopropilmetilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
1456.	ciclopropilmetilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
1457.	ciclopropilmetilo	benzotiazol-6-ilo
1458.	ciclopropilmetilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1459.	ciclopropilmetilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1460.	ciclopropilmetilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1461.	ciclopropilmetilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
1462.	alilo	4-metilfenilo
1463.	alilo	4-etilfenilo
1464.	alilo	4-propilfenilo
1465.	alilo	4-isopropilfenilo
1466.	alilo	4-sec-butilfenilo
1467.	alilo	4-isobutilfenilo
1468.	alilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
1469.	alilo	4-vinilfenilo
1470.	alilo	4-isopropenilfenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1471.	alilo	4-fluorofenilo
1472.	alilo	4-clorofenilo
1473.	alilo	4-bromofenilo
1474.	alilo	4-(fluorometil)fenilo
1475.	alilo	3-(fluorometil)fenilo
1476.	alilo	2-(fluorometil)fenilo
1477.	alilo	4-(difluorometil)fenilo
1478.	alilo	3-(difluorometil)fenilo
1479.	alilo	2-(difluorometil)fenilo
1480.	alilo	4-(trifluorometil)fenilo
1481.	alilo	3-(trifluorometil)fenilo
1482.	alilo	2-(trifluorometil)fenilo
1483.	alilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
1484.	alilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
1485.	alilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
1486.	alilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
1487.	alilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
1488.	alilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
1489.	alilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
1490.	alilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
1491.	alilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
1492.	alilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
1493.	alilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
1494.	alilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
1495.	alilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
1496.	alilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1497.	alilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1498.	alilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1499.	alilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1500.	alilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1501.	alilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1502.	alilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1503.	alilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1504.	alilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1505.	alilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1506.	alilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
1507.	alilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
1508.	alilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
1509.	alilo	4-metoxifenilo
1510.	alilo	4-etoxifenilo
1511.	alilo	4-propoxifenilo
1512.	alilo	4-isopropoxifenilo
1513.	alilo	4-butoxifenilo
1514.	alilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
1515.	alilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
1516.	alilo	4-(trifluorometoxi)-fenilo
1517.	alilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
1518.	alilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1519.	alilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
1520.	alilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
1521.	alilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
1522.	alilo	4-ciclopropilfenilo
1523.	alilo	4-ciclobutilfenilo
1524.	alilo	4-ciclopentilfenilo
1525.	alilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
1526.	alilo	3,4-difluorofenilo
1527.	alilo	4-bromo-3-fluorofenilo
1528.	alilo	4-bromo-2-fluorofenilo
1529.	alilo	4-bromo-2,5-fluorofenilo
1530.	alilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
1531.	alilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
1532.	alilo	4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
1533.	alilo	4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
1534.	alilo	4-acetilfenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1535.	alilo	4-carboxifenilo
1536.	alilo	4-cianofenilo
1537.	alilo	4-hidroxifenilo
1538.	alilo	4-(O-bencil)-fenilo
1539.	alilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
1540.	alilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
1541.	alilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
1542.	alilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
1543.	alilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
1544.	alilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
1545.	alilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
1546.	alilo	4-(metilsulfonyl)-fenilo
1547.	alilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
1548.	alilo	4-(metoxiamino)-fenilo
1549.	alilo	4-(etoxiamino)-fenilo
1550.	alilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
1551.	alilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
1552.	alilo	4-(azetidín-1-il)-fenilo
1553.	alilo	4-(2-metilazetidín-1-il)-fenilo
1554.	alilo	4-((S)-2-metilazetidín-1-il)-fenilo
1555.	alilo	4-((R)-2-metilazetidín-1-il)-fenilo
1556.	alilo	4-(3-fluoroazetidín-1-il)-fenilo
1557.	alilo	4-(3-metoxiazetidín-1-il)-fenilo
1558.	alilo	4-(3-(hidroxiazetidín-1-il)-fenilo
1559.	alilo	4-(pirrolidín-1-il)-fenilo
1560.	alilo	4-(pirrolidín-2-il)-fenilo
1561.	alilo	4-((S)-pirrolidín-2-il)-fenilo
1562.	alilo	4-((R)-pirrolidín-2-il)-fenilo
1563.	alilo	4-(pirrolidín-3-il)-fenilo
1564.	alilo	4-((S)-pirrolidín-3-il)-fenilo
1565.	alilo	4-((R)-pirrolidín-3-il)-fenilo
1566.	alilo	4-(2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1567.	alilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1568.	alilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1569.	alilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1570.	alilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1571.	alilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1572.	alilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1573.	alilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1574.	alilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1575.	alilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1576.	alilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1577.	alilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1578.	alilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1579.	alilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1580.	alilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1581.	alilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1582.	alilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1583.	alilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1584.	alilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1585.	alilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1586.	alilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1587.	alilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1588.	alilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1589.	alilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1590.	alilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1591.	alilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1592.	alilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1593.	alilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1594.	alilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
1595.	alilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
1596.	alilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
1597.	alilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1598.	alilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1599.	alilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1600.	alilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
1601.	alilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
1602.	alilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
1603.	alilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
1604.	alilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1605.	alilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1606.	alilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
1607.	alilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
1608.	alilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
1609.	alilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
1610.	alilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
1611.	alilo	4-(furan-2-il)-fenilo
1612.	alilo	4-(furan-3-il)-fenilo
1613.	alilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
1614.	alilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
1615.	alilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
1616.	alilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
1617.	alilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
1618.	alilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
1619.	alilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1620.	alilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1621.	alilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
1622.	alilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
1623.	alilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
1624.	alilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
1625.	alilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
1626.	alilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
1627.	alilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
1628.	alilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
1629.	alilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
1630.	alilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1631.	alilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
1632.	alilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
1633.	alilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
1634.	alilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1635.	alilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
1636.	alilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1637.	alilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1638.	alilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1639.	alilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1640.	alilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1641.	alilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1642.	alilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
1643.	alilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1644.	alilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
1645.	alilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1646.	alilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
1647.	alilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
1648.	alilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1649.	alilo	4-furazan-3-il-fenilo
1650.	alilo	4-(pirido-2-il)-fenilo
1651.	alilo	4-(pirido-3-il)-fenilo
1652.	alilo	4-(pirido-4-il)-fenilo
1653.	alilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
1654.	alilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
1655.	alilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
1656.	alilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
1657.	alilo	2-clorotiofen-5-ilo
1658.	alilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
1659.	alilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
1660.	alilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
1661.	alilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
1662.	alilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo

(continuación)

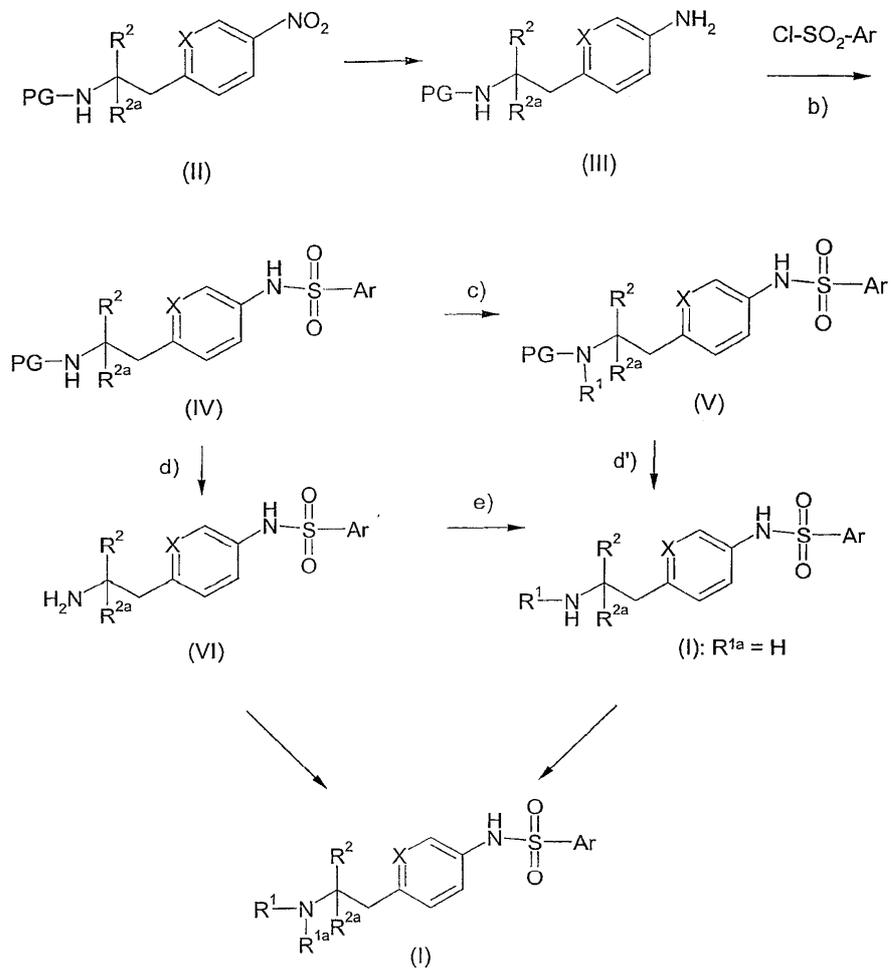
No.	R ¹	Ar
1663.	alilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
1664.	alilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
1665.	alilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
1666.	alilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
1667.	alilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
1668.	alilo	tiazol-2-ilo
1669.	alilo	4-metiltiazol-2-ilo
1670.	alilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
1671.	alilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
1672.	alilo	5-metiltiazol-2-ilo
1673.	alilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
1674.	alilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
1675.	alilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
1676.	alilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
1677.	alilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1678.	alilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1679.	alilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1680.	alilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1681.	alilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1682.	alilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1683.	alilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1684.	alilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1685.	alilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1686.	alilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1687.	alilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1688.	alilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1689.	alilo	3-bromo-2-cloropirido-5-ilo
1690.	alilo	2-(4-morfolino)-pirido-5-ilo
1691.	alilo	2-fenoxipirido-5-ilo
1692.	alilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
1693.	alilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
1694.	alilo	8-quinolilo

(continuación)

No.	R ¹	Ar
1695.	alilo	5-isoquinolilo
1696.	alilo	2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
1697.	alilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
1698.	alilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
1699.	alilo	benzotiazol-6-ilo
1700.	alilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1701.	alilo	5-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1702.	alilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1703.	alilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
1704.	alilo	6-cloroimidazo[2,1-b]tiazolilo

- 5 Los compuestos de la fórmula I en la que E es NH según la invención y R^{1a} es hidrógeno, pueden prepararse por analogía a los métodos que se conocen bien en la técnica, por ejemplo de las solicitudes de patente internacional citadas en la parte introductoria. Un método preferido para la preparación de los compuestos I se describen en el esquema 1:

Esquema 1



En el esquema 1, R^1 , R^2 , R^{2a} , X, y Ar tienen los significados dados anteriormente. PG es un grupo protector de amino tal como terc-butoxicarbonilo. Grupos protectores adecuados se dan a conocer, por ejemplo, en P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme-Verlag, Stuttgart 2000, Capítulo 6.

5 En la etapa a) la nitrofenetilamina protegida II se reduce por medios convencionales al compuesto III amino correspondiente. Las condiciones de reacción requeridas corresponden a las condiciones habituales para reducir grupos nitro aromáticos que se han descritos extensivamente en la bibliografía (véase, por ejemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª ed., J. Wiley & Sons, Nueva York 1985, pág. 1183 y la bibliografía citada en esta referencia). La reducción se logra, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto nitro VII con un metal tal como hierro, zinc o estaño en condiciones de reacción ácidas, es decir, utilizando hidrógeno nascente, o utilizando un hidruro complejo tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio, preferiblemente en presencia de compuestos de metal de transición de níquel o cobalto como $NiCl_2(P(\text{fenil})_3)_2$, o $CoCl_2$ (véase Ono *et al.* *Chem. Ind.* (London), 1983 pág. 480), o utilizando $NaBH_2S_3$ (véase Lalancette *et al.* *Can. J. Chem.* 49, 1971, pág. 2990), siendo posible llevar a cabo estas reducciones, dependiendo del reactivo dado, en sustancia o en un disolvente o diluyente. Alternativamente, la reducción de II a III puede llevarse a cabo con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición, por ejemplo utilizando 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 la forma de un compuesto complejo, de una sal o de un óxido del metal de transición, siendo posible, para el propósito de modificar la actividad, para usar coligandos habituales, por ejemplo compuestos orgánicos de fosfina, como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina o tri-n-butilfosfinas o fosfitos. El catalizador se emplea habitualmente en cantidades desde 0,001 hasta 1 mol por mol del compuesto II, calculado como metal catalítico. En una variante preferida, la reducción se efectúa utilizando cloruro de estaño(II) en analogía con los métodos descritos en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2002, 12(15), págs. 1917-1919 y *J. Med. Chem.* 2002, 45(21), págs. 4679-4688. La reacción de II con cloruro de estaño(II) se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico inerte, preferiblemente un alcohol como metanol, etanol, isopropanol o butanol.

25 El compuesto III obtenido así se hace reaccionar con un cloruro de arilclorosulfonilo $Cl-SO_2-Ar$, preferiblemente en presencia de una base, según los procedimientos convencionales en la técnica para obtener el compuesto IV. La reacción representada en el esquema 1 etapa b) 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*, 3ª edición., John Wiley & Sons, Nueva York 1985, pág. 444 y la bibliografía citada en el mismo, *European Journal of Medicinal Chemistry* (1977), 12(1), 81-66, *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 and *Synthesis* 2000 (1), págs. 103-108. La reacción habitualmente tiene lugar en un disolvente inerte, por ejemplo en un éter, como dietiléter, diisopropiléter, metil-terc-butiléter o tetrahidrofurano, un halohidrocarburo, como diclorometano, un hidrocarburo alifático o cicloalifático, tales como pentano, hexano o ciclohexano, o un hidrocarburo aromático, tales como tolueno, xileno, cumeno y similares, o en una mezcla de los disolventes mencionados anteriormente. La reacción de III con $Cl-SO_2-Ar$ se lleva a cabo habitualmente en presencia de una base auxiliar. Las bases adecuadas son bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio, y bases orgánicas, por ejemplo trialkilaminas, tales como trietilamina, o compuestos de piridina, tales como piridina, lutidina y similares. Estos últimos compuestos pueden al mismo tiempo servir como disolventes. La base auxiliar se emplea habitualmente en al menos cantidades equimolares, basadas en el compuesto de amina III.

45 El compuesto obtenido así puede alquilarse o acilarse en la etapa c con un compuesto R^1-L , en el que R^1 tiene los significados dados anteriormente y L es un grupo saliente que puede reemplazarse por el grupo amino nucleofílico. Los grupos salientes L comprenden por ejemplo, halógeno, trifluoroacetato, arilsulfoniloxilo tales como tosilato, fenilsulfoniloxilo, alquilsulfoniloxilo C_1-C_4 , trifluorometilsulfoniloxilo, alcoxisulfoniloxilo C_1-C_4 , etc. Las condiciones de reacción que se requieren para la alquilación se han dado a conocer adecuadamente, por ejemplo en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett.* 2002, 12(7), págs. 2443-2446 y también 2002, 12(5), págs. 1917-1919.

50 En la etapa d') el grupo protector PG se escinde por medios convencionales (véase, por ejemplo P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme-Verlag, Stuttgart 2000, capítulo 6) obteniendo así un compuesto I, en el que R^{1a} es hidrógeno. Este compuesto puede hacerse reaccionar además por alquilación o acilación con $R^{1a}-L$, en el que L tiene los significados dados anteriormente y R^{1a} es tal como se definió anteriormente pero diferente de hidrógeno.

55 También es posible primero escindir el grupo protector en IV (etapa d), obteniendo así el compuesto VI y luego introducir el radical R^1 y opcionalmente R^{1a} (etapa e). La introducción del radical R^1 en el compuesto VI también puede lograrse, en el sentido de una aminación reductiva, haciendo reaccionar VI con una cetona o aldehído adecuados en presencia de un agente de reducción, por ejemplo en presencia de un borohidruro tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. El experto está familiarizado con las condiciones de reacción que se requieren para una aminación reductora, por ejemplo de *Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett.* 2002, 12(5), págs. 795-798 y 12(7) págs. 1269-1273. La introducción del radical R^1 en el compuesto VI puede lograrse también haciendo reaccionar VI con un haluro de acilo adecuado para obtener un compuesto de la fórmula I en la que R^1 es alquilcarbonilo C_1-C_3 . El grupo carbonilo en estos compuestos puede

reducirse con diborano para obtener compuestos de la fórmula general I, en la que R es alquilo C₂-C₄. El grupo carbonilo también puede hacerse reaccionar con un agente fluorante para obtener un compuesto I en el que R¹ es 1,1-difluoroalquilo. La acilación y reducción pueden lograrse por métodos convencionales, que se discuten en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª ed. J. Wiley & Sons, Nueva York, 1985, págs. 370 y 373 (acilación) y pág. 1099 f. y la bibliografía citada en esta publicación (con respecto a la acilación, véase también *Synth. Commun.* 1986, 16, p. 267, y con respecto a la reducción, véase también *J. Heterocycl. Chem.* 1979, 16, pág. 1525).

5

Los materiales de partida de la fórmula II pueden obtenerse simplemente a partir de fenetilaminas comercialmente disponibles protegiendo selectivamente el grupo amino alifático de estos compuestos según los métodos convencionales (véase por ejemplo, P. Kocienski, *Protecting Groups*, loc. cit.).

10 Un experto también apreciará que las reacciones de la etapa b) y c) así como las etapas b) y (d) pueden intercambiarse, por ejemplo realizando la reacción de la etapa c) primero y luego la reacción de la etapa b).

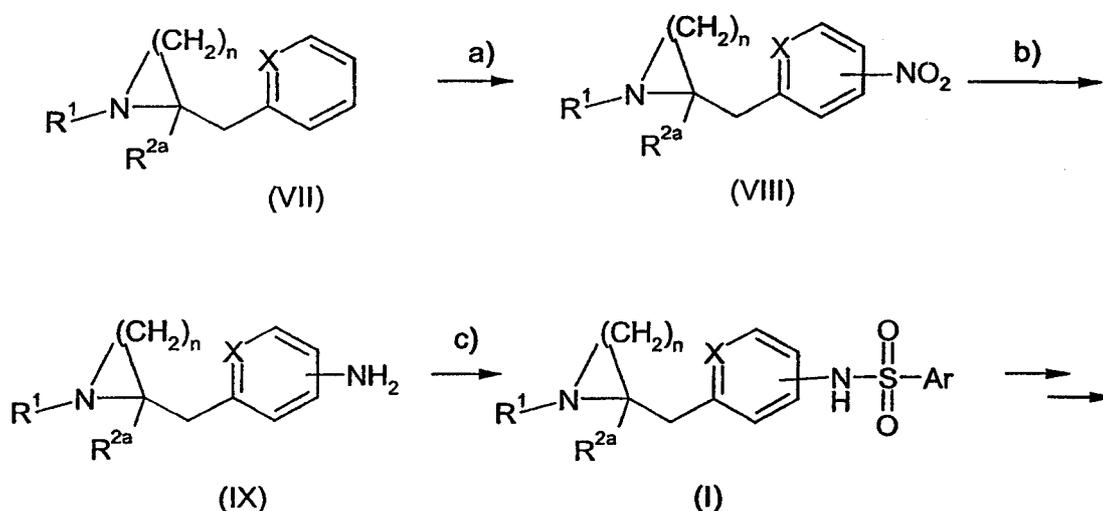
Un experto también apreciará que los compuestos de la fórmula I con E = N-R³, en la que R³ es diferente de hidrógeno, puede obtenerse por alquilación selectiva del grupo sulfonamida en los compuestos de las fórmulas V, VI o I.

15 Si R¹ o R^{1a} en el compuesto I es (son) alilo, pueden escindirse el/ los grupo(s) alilo para obtener un compuesto I' o I'' en los que R es hidrógeno. Se logra la escisión del grupo alilo, por ejemplo, haciendo reaccionar I [R¹ = alilo] con un agente de atrapamiento alilo, tal como ácido mercaptobenzoico o ácido 1,3-dimetilbarbitúrico, en presencia de cantidades catalíticas de compuestos de paladio (0) o compuestos de paladio que pueden formar un compuesto de paladio(0) en condiciones de reacción, por ejemplo dicloruro, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o tris(dibencilidena)paladio(0), ventajosamente en combinación con ligandos de fosfina, por ejemplo triarilfosfinas, tal como trifenilfosfina, trialquilfosfinas, tal como tributilfosfina, y cicloalquilfosfinas, tal como triciclohexilfosfina, y especialmente con ligandos quelatos de fosfina, como 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo o 1,4-bis(difenilfosfina)butano, utilizando métodos conocidos a partir de la bibliografía (con respecto a la eliminación de N-alilo en presencia de ácido mercaptobenzoico, véase el documento WO 94/24088; con respecto a la eliminación en presencia de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico, véase *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123 (28), págs. 6801-6808 y *J. Org. Chem.* 2002, 67(11) págs. 3718-3723). Alternativamente, la escisión de N-alilo también puede efectuarse haciéndose reaccionar en presencia de compuestos de rodio, tales como tris(trifenilfosfina)cloro-rodio(I), utilizando métodos conocidos a partir de la bibliografía (véase *J. Chem. Soc., Perkin Transaction I: Organic and Bio-Organic Chemistry* 1999 (21) págs. 309-3104 y *Tetrahedron Asymmetry* 1997, 8(20), págs. 3387 - 3391). Si R¹ o R^{1a} en el compuesto I es (son) alilo, el grupo alilo también puede convertirse en un grupo n-propilo mediante hidrogenación en presencia de Pd-C como catalizador.

20

Los compuestos de la fórmula I, en la que R^{1a} y R² o R^{1a} y R^{2a} son (CH₂)_n con n siendo 2, 3 ó 4 pueden prepararse a partir de una manera similar al método descrito en el esquema 1 partiendo de un compuesto de la fórmula VII, por el método descrito en el esquema 2 (mostrando la secuencia de R^{1a} y R² juntos son (CH₂)_n, (no según la invención).

35 Esquema 2:



En el esquema 2, R^1 , R^{2a} , n y Ar tienen los significados dados anteriormente.

La reacción representada en la etapa a) en el esquema 2 tiene lugar en las condiciones de reacción que son habituales para una nitración de un radical aromático y que se describen, por ejemplo, en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª ed., John Wiley & Sons, Nueva York 1985, págs. 468-470 y la bibliografía citada en el mismo).

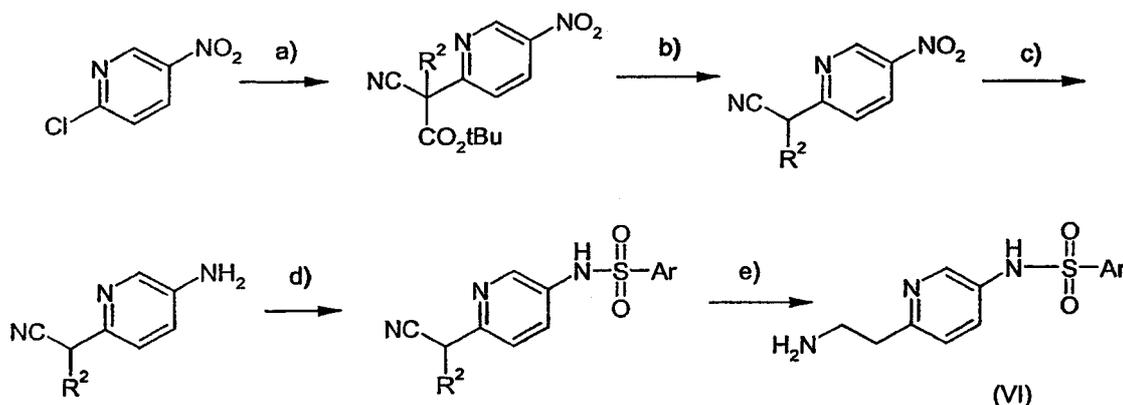
- 5 En la etapa b), el grupo nitro en VIII se reduce al grupo NH_2 según el método de la etapa b) en el esquema 1. La etapa c) en el esquema 2 corresponde a la etapa b) en el esquema 1, que puede realizarse de una manera análoga. De ese modo se obtiene un compuesto de la fórmula general VIII.

El radical R en los compuestos VIII obtenidos así pueden transformarse en otros radicales por los métodos descritos en unión con el esquema 1.

- 10 Los compuestos de la fórmula VII se conocen en la técnica o pueden prepararse según los procedimientos convencionales.

Los compuestos de la fórmula I, en la que R^{2a} es H, X es N y E es NH también pueden obtenerse por el enfoque sintético descrito en el esquema 3, R^2 y Ar tienen los significados dados anteriormente.

Esquema 3:



15

etapa a: K_2CO_3 en tetrahidrofurano

etapa b: ácido p-toluensulfónico, tolueno

etapa c: reducción (véase la etapa a del esquema 1)

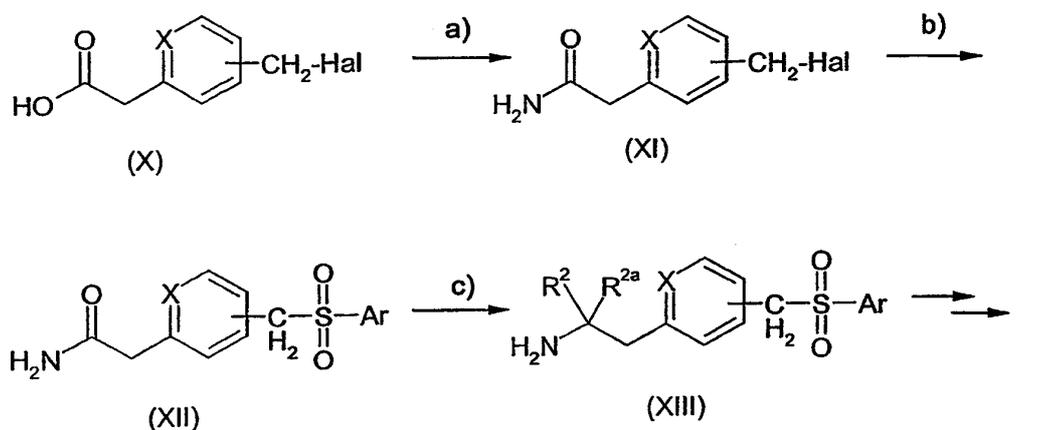
etapa d: reacción con $Ar-SO_2-Cl$ (véase la etapa b del esquema 1)

- 20 etapa e: reducción, por ejemplo, por H_2 /níquel Raney, NH_3

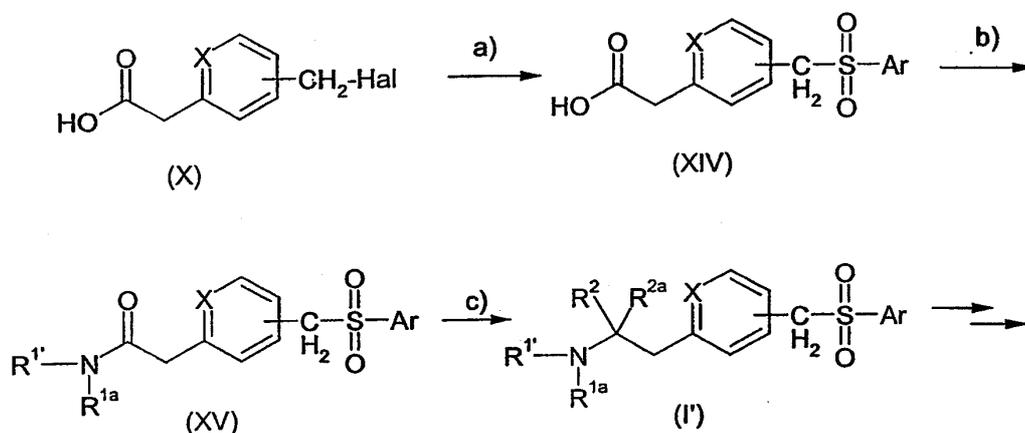
El compuesto VI obtenido puede hacerse reaccionar además tal como se describe en el esquema 1 para obtener el compuesto I.

Los compuestos de la fórmula I en la que E es CH_2 tal como se describe en los esquemas 4a y 4b:

Esquema 4a:



Esquema 4b:



En los esquemas 4a y 4b, X, R^{1a}, R², R^{2a} y Ar tienen los significados dados anteriormente. R¹ es un radical R¹ que es diferente de hidrógeno, formilo o alquilcarbonilo. Hal es halógeno, en particular bromo.

5

Según el esquema 4a, el grupo carboxilo en el compuesto X se transforma en el grupo carboxamida por métodos convencionales, por ejemplo haciendo reaccionar sucesivamente el compuesto X con cloruro de tionilo y luego con amoníaco acuoso. Entonces se hace reaccionar la amida XI en la etapa b) con un compuesto mercapto HS-Ar en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o alcóxido de sodio o con una sal de metal alcalino de HS-Ar, produciendo así el compuesto tioéter. El resto tioéter se oxida a un resto sulfona, por ejemplo por oxona para obtener el compuesto XII. El compuesto XII puede o bien reducirse, por ejemplo, por BH₃-dimetilsulfuro, para obtener el compuesto XIII con R² = R^{2a} = H, o bien hacerse reaccionar con un compuesto organometálico adecuado o sucesivamente con un agente de reducción y un compuesto organometálico para obtener un compuesto XIII, en el que R² y/o R^{2a} es (son) diferentes de hidrógeno. El compuesto XIII puede convertirse además en el compuesto I tal como se describe para el esquema 1.

10

15

Según el esquema 4b, el compuesto X se hace reaccionar en la etapa a) con un compuesto mercapto HS-Ar en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o alcóxido de sodio o con una sal de metal alcalino de HS-Ar, produciendo así un compuesto tioéter. El resto tioéter se oxida a un resto de sulfona, por ejemplo por oxona para obtener el compuesto XIV. El compuesto XIV se hace reaccionar en la etapa b) con una amina R¹R^{1a}NH en presencia de un agente deshidratante tal como ciclohexilcarbodiimida (CDI). El compuesto XV puede o bien reducirse, por ejemplo, por BH₃-dimetilsulfuro, para obtener el compuesto I' con R² = R^{2a} = H, o bien hacerse reaccionar con un compuesto organometálico adecuado o sucesivamente con un agente de reducción y un compuesto organometálico para obtener un compuesto I', el que R² y/o R^{2a} es (son) diferentes de hidrógeno. El compuesto I' puede convertirse además en otros compuestos I tal como se describe para el esquema 1.

20

25

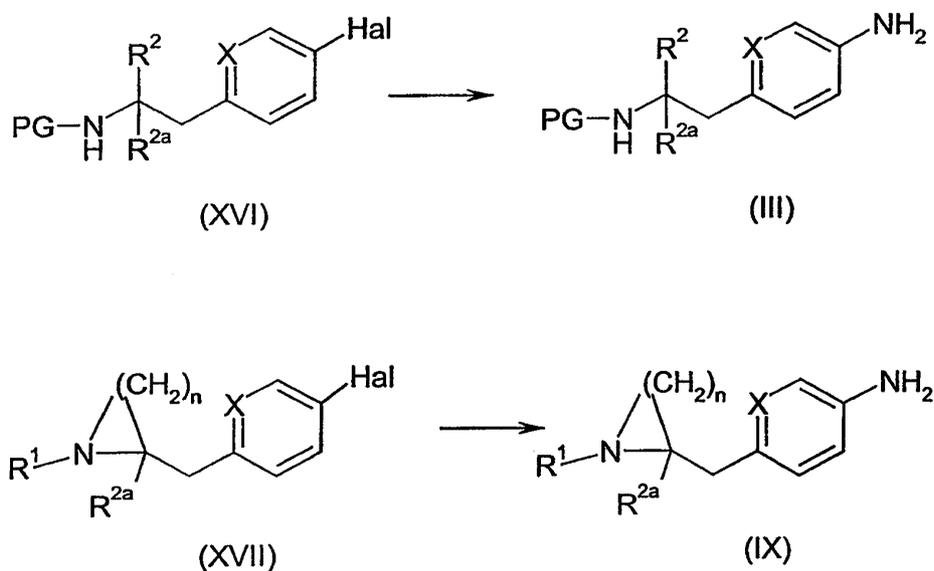
Si no se indica de otra manera, las reacciones descritas anteriormente en general se llevan a cabo en un disolvente a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente empleado. Alternativamente, la energía de activación que se requiere para la reacción puede introducirse en la mezcla de reacción utilizando microondas, algo que ha probado ser de valor, en particular, en el caso de las reacciones

catalizadas por metales de transición (con respecto a reacciones utilizando microondas, véase Tetrahedron 2001, 57, pág. 9199 ff. pág. 9225 ff. y también, de una manera general, "Microwaves in Organic Synthesis", André Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002.

5 Los cloruros de sulfonilo $\text{Cl-SO}_2\text{-Ar}$ son o bien disponibles comercialmente o bien pueden prepararse según los métodos sintéticos convencionales. Los cloruros de sulfonilo que contienen un radical R^a fluorado pueden prepararse por diferentes rutas sintéticas, por ejemplo haciendo reaccionar un precursor de hidroxilo u oxo adecuado (por ejemplo un compuesto $\text{Cl-SO}_2\text{-Ar}$, llevando un radical sustituido con hidroxilo u oxo) con reactivos fluorantes como DAST (trifluoruro de dietilamino-azufre), morfolina-DAST, desoxo-flúor (trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre), reactivo de Ishikawa (N,N-dietil-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropil)amina; Journal of Fluorine Chemistry, 1989, 43, 371-377). Más convencionalmente, el grupo hidroxilo de un compuesto aromático que lleva un radical sustituido con hidroxilo pero no un grupo clorosulfonilo, se transforma en un grupo saliente que se reemplaza entonces por un ión de fluoruro (J. Org. Chem., 1994, 59, 2898-22901; Tetrahedron Letters, 1998, 7305-6; J. Org. Chem., 1998, 63, 9587-9589, Synthesis, 1987, 920-21)). La clorosulfonilación directa posterior con ácido clorosulfónico (Heterocycles, 2001, 55, 9, 1789-1803; J. Org. Chem., 2000, 65, 1399-1406) o un proceso de dos etapas preparando primero los derivados de ácido sulfónico que entonces se transforman en los cloruros de sulfonilo con, por ejemplo, ácido clorosulfónico, pentacloruro de fósforo (Eur. J. Med. Chem., 2002, 36, 809-828) y similares, produciendo el cloruro de sulfonilo deseado (Tetrahedron Letters, 1991, 33, 50 7787-7788)). Los cloruros de sulfonilo también pueden prepararse por diazotación del precursor de aminas adecuado Ar-NH_2 con nitrito de sodio en condiciones ácidas y reacción con dióxido de azufre en ácido acético (esquema (iii); J. Org. Chem., 1960, 25, 1824-26); por oxidación de heteroaril-tioles adecuados HS-Ar o heteroaril-bencil-tioéteres $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-S-Ar}$ con cloro (Synthesis, 1998, 36-38; J. Am. Chem. Soc., 1950, 74, 4890-92); directamente a los cloruros de sulfonilo correspondientes. Los otros se conocen en la técnica o pueden prepararse por métodos convencionales. Por ejemplo, mercapto-pirimidinas o precursores de pirimidinil-benciltiotér pueden por ejemplo prepararse según la bibliografía (Chemische Berichte, 1960, 1208-11; Chemische Berichte, 1960, 95, 230-235; Collection Czechoslow. Chem. Comm., 1959, 24, 1667-1671; Austr. J. Chem., 1966, 19, 2321-30; Chemiker-Zeitung, 101, 6, 1977, 305-7; Tetrahedron, 2002, 58, 887-890; Synthesis, 1983, 641- 645).

Los compuestos amino de las fórmulas III o IX también pueden prepararse a partir del compuesto XVI o XVII de halógeno correspondiente según el método como se describe en el esquema 5:

Esquema 5:



30 En el esquema 5, R^1 , R^2 , R^{2a} , n y X son tal como se definen anteriormente. Hal es halógeno, en particular bromo, y PG es un grupo protector. La reacción puede realizarse haciendo reaccionar XVI o XVII, respectivamente, con una sal de metal alcalino de bis(trialquil-silil)amina tal como bis(trimetil-silil)amida de litio en presencia de un catalizador de paladio y hidrólisis posterior. Un ejemplo para un catalizador de paladio adecuado es tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0), opcionalmente en presencia de una fosfina tri(sustituida), por ejemplo, una triarilfosfina tal como trifenilfosfina o tritolilfosfina, tri(ciclo)alquilfosfina como tris-*n*-butilfosfina, tris(terc-butil)fosfina o tris(ciclohexilfosfina), o $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. La reacción de VIIa con la bis(trialquil-silil)amida de metal alcalino puede realizarse por analogía a un acoplamiento de Buchwald-Hartig. La bis(trialquil-silil)amida de metal alcalino puede generarse *in situ* a partir de la amina correspondiente por una base fuerte tal como alcóxido de metal alcalino, por ejemplo terc-butilato de potasio o un hidruro de metal alcalino como hidruro de litio, hidruro de sodio y similares. La hidrólisis se logra simplemente por

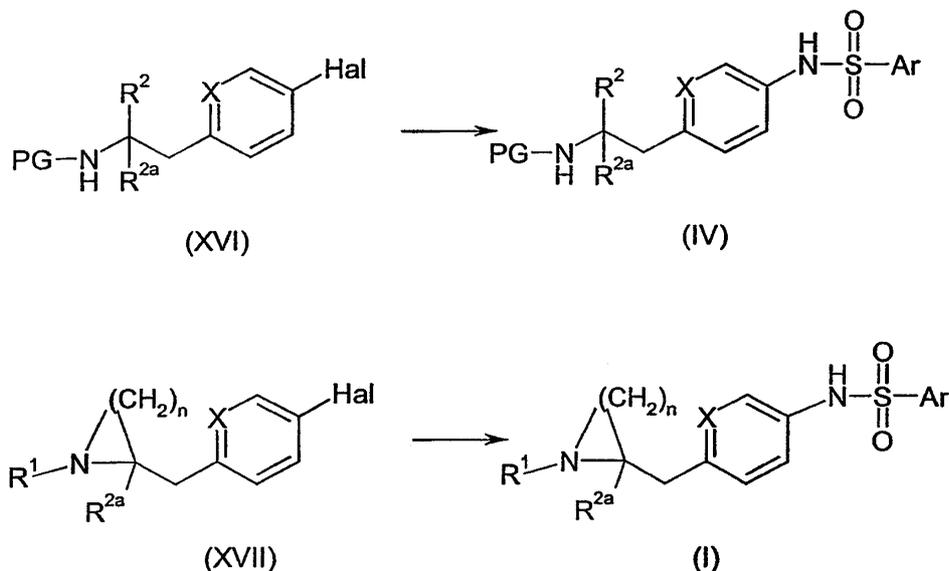
35

40

elaboración acuosa.

Los compuestos de las fórmulas XVI o XVII también pueden servir como un material de partida en la ruta sintética representada en el esquema 6, (no según la invención).

Esquema 6:



5

En el esquema 6, R^1 , R^2 , R^{2a} , n , Ar y X son tal como se definieron anteriormente. Hal es halógeno, en particular bromo, y PG es un grupo protector. Según el esquema 6, se hace reaccionar un compuesto de las fórmulas XVI o XVII con una arilsulfonamida $Ar-SO_2-NH_2$ o la sal de litio del mismo en presencia de un compuesto de paladio(0) como tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0) en presencia de una fosfina tri(sustituida), por ejemplo, una triarilfosfina como trifenilfosfina o tritolilfosfina, tri(ciclo)alquilfosfina como tris-*n*-butilfosfina, tris(terc-butil)fosfina o tris(ciclohexilfosfina), preferiblemente en presencia de una base como hidruro de sodio según el método descrito en J. Org. Chem., 68 (2993) págs. 8274-8276, y resumido a continuación.

10

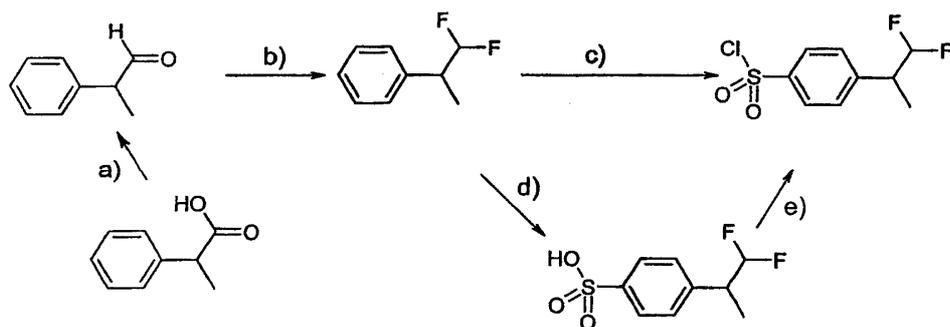
Un experto apreciará fácilmente que los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse a partir de compuestos estructuralmente similares por interconversión del grupo funcional. En particular radicales R^a unidos a N pueden introducirse en compuestos de la fórmula I haciendo reaccionar el compuesto de halógeno correspondiente, es decir, un compuesto de la fórmula I, que en lugar de R^a lleva un átomo de halógeno, en particular un átomo de bromo o yodo, con una amina primaria o secundaria en presencia de una base, preferiblemente también en presencia de un catalizador de paladio en cuanto a una reacción de Buchwald-Hartwig.

15

En los siguientes esquemas 7 a 9 se muestran varias rutas que son adecuadas para preparar cloruros de bencenosulfonilo que llevan un radical de propilo fluorado.

20

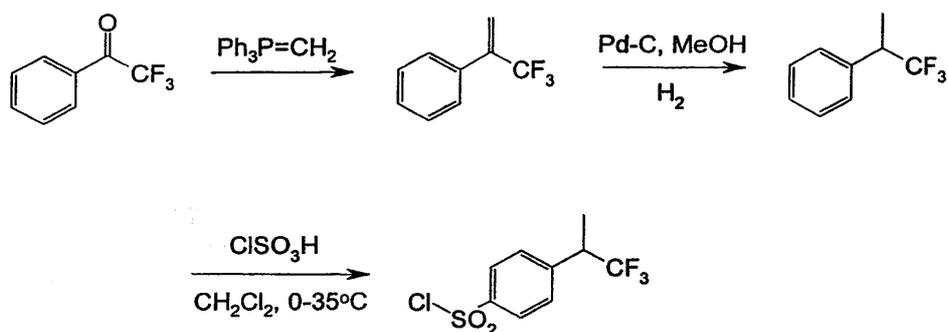
Esquema 7:



El producto intermedio de cloruro de 4-(1,1-difluoropropan-2-il)benzen-1-sulfonilo puede prepararse a partir del ácido 2-fenilpropanoico disponibles comercialmente. En la primera etapa a) el ácido 2-fenilpropanoico se convierte en el alquiléster por esterificación con un alcohol (por ejemplo metanol o etanol) bajo catálisis ácida (por ejemplo HCl, SO₂Cl₂). El éster puede reducirse en el correspondiente 2-fenilpropanal por un agente reductor tal como DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio). El aldehído se convierte al derivado de 1,1-difluoro-2-propilo por reacción con un reactivo fluorinante adecuado como DAST (fluoruro de dietilamino-azufre), morfolina-DAST, desoxo-flúor (trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino-azufre), reactivo de Ishikawa (N,N-dietil-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropil)amina; Journal of Fluorine Chemistry, 1989, 43, 371-377)(etapa b). El 1,1-difluoro-2-fenilpropano obtenido así puede convertirse a cloruro de 4-(1,1-difluoro-2-propil)benzenosulfonilo por cualquier clorosulfonilación directa con ácido clorosulfónico (Heterocycles, 2001, 55, 9, 1789-1803; J. Org. Chem., 2000, 65, 1399-1406)(etapa c) o un proceso de dos etapas preparando primero los derivados de ácido sulfónico (etapa d) que se transforman luego a los cloruros de sulfonilo (etapa e) por reacción con, por ejemplo, ácido clorosulfónico, pentacloruro de fósforo (Eur. J. Med. Chem., 2002, 36, 809-828); aunque la diazotización de precursores de amina adecuados con nitrito de sodio en condiciones ácidas y reacción con dióxido de azufre en ácido acético (J. Org. Chem., 1960, 25, 1824-26); oxidación de heteroaril-tioles adecuados o heteroaril-bencil-tioéteres con cloro (Synthesis, 1998, 36-38; J. Am. Chem. Soc., 1950, 74, 4890-92) directamente a los cloruros de sulfonilo correspondientes.

La síntesis mostrada en el esquema 7 también puede realizarse utilizando ácido (R)-2-fenilpropanoico y ácido (S)-2-fenilpropanoico respectivamente para dar los cloruros de 4-(1,1-difluoropropan-2-il)benzen-1-sulfonilo quirales correspondientes.

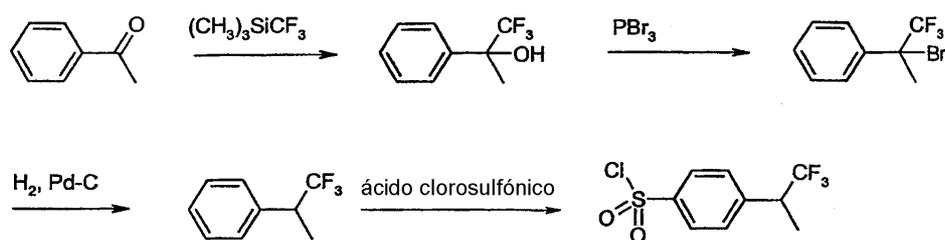
Esquema 8



El producto intermedio de cloruro de 4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzen-1-sulfonilo puede prepararse a partir de la 2,2,2-trifluoro-1-feniletanona comercialmente disponible mediante una ruta sintética mostrada en el esquema 6. La cetona puede convertirse en el 3,3,3-trifluoro-2-fenilpropeno por una reacción de Wittig con un iluro adecuado tal como metileno-trifenilfosfano (preparado por reacción de haluro de metiltrifenilfosfonio y una base adecuada tal como diisopropilamida de litio o terc-butóxido de potasio) o según una reacción de Horner-Emmons haciendo reaccionar la cetona con un fosfonato adecuado tal como metilfosfonato de dietilo y una base adecuada tal como diisopropil-amida de litio o terc-butóxido de potasio. El 3,3,3-trifluoro-2-fenilpropeno obtenido así puede reducirse luego al alcano saturado por hidrogenación catalítica (por ejemplo Pd-C) seguido por conversión en el cloruro de sulfonilo por los métodos descritos en el esquema 5.

La síntesis del esquema 8 también puede realizarse utilizando un catalizador quiral para la hidrogenación de alqueno para permitir la preparación de los cloruros de 4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzen-1-sulfonilo quirales correspondientes.

Esquema 9:



35

El cloruro 4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benzen-1-sulfonilo también puede prepararse a partir de la 1-fenil-etanona comercialmente disponible por un procedimiento de cuatro etapas tal como se muestra en el esquema 9. La cetona puede convertirse en el producto intermedio de trifluorometil-hidroxilo mediante la reacción con trimetil-trifluorometil-silano (Journal of Organic Chemistry, 2000, 65, 8848-8856; Journal of Fluorine Chemistry, 2003, 122, 243-246) que entonces puede convertirse en el bromuro de trifluorometilo (Journal of the American Chemical Society, 1987, 109, 2435-4). La deshalogenación por hidrogenación catalítica (por ejemplo Pd-C) puede luego ser seguido por conversión al cloruro de sulfonilo por los métodos discutidos anteriormente.

Ejemplos de disolventes que pueden utilizarse son éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, metil terc-butiléter o tetrahidrofurano, disolvente polar aprótico, tal como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetoxietano, y acetonitrilo, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno, cetonas, tales como acetona o metiletilcetona, halohidrocarburos, tales como diclorometano, triclorometano y dicloroetano, ésteres, tales como acetato de etilo y butirato de metilo, ácidos carboxílicos, tales como ácido acético o ácido propiónico, y alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, 2-butanol y terc-butanol.

Si se desea, es posible para una base estar presente para neutralizar protones que se liberan en las reacciones. Bases adecuadas incluyen bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio, y, además, alcóxidos, tales como metóxido de sodio o etóxido de sodio, hidruros de metal alcalino, tales como hidruro de sodio, y también compuestos organometálicos, tales como compuestos de butil-litio o compuestos de alquil-magnesio, o bases de nitrógeno orgánico, tal como trietilamina o piridina. Estos últimos compuestos pueden al mismo tiempo servir como disolventes.

El producto bruto se aísla de una manera habitual, por ejemplo por filtración, destilación del disolvente o extracción de la mezcla de reacción, etc. Los compuestos resultantes pueden purificarse de una manera habitual, por ejemplo por medio de recristalización en un disolvente, por medio de cromatografía o por medio de convertir en una sal de adición de ácido.

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

Los compuestos según la invención de la fórmula I son sorprendentemente ligandos del receptor de dopamina D₃ altamente selectivos que, debido a su baja afinidad por otros receptores tales como receptores de D₁, receptores de D₄, receptores α 1-adrenérgicos y/o α 2-adrenérgicos, receptores muscarinérgicos, receptores de histamina, receptores de opio y, en particular, receptores de dopamina D₂, ocasionan efectos secundarios inferiores que producen los neurolépticos clásicos, los cuales son antagonistas del receptor de D₂. Un compuesto de la invención puede ser un agonista del receptor de dopamina D₃, incluyendo actividad agonística parcial, o un antagonista del receptor de dopamina D₃, incluyendo la actividad antagonista parcial.

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

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

Debido a su perfil de unión, los compuestos pueden utilizarse para tratar enfermedades que responden a los ligandos del receptor de dopamina D₃ (o que son susceptibles al tratamiento con un ligando del receptor de dopamina D₃, respectivamente), es decir son eficaces para tratar aquellos trastornos o enfermedades médicas en los que ejerce una influencia en (modular) las cargas de receptores de dopamina D₃ a un mejoramiento en el cuadro clínico o para la enfermedad que se está curando. Ejemplos de estas enfermedades son trastornos o enfermedades del sistema nervioso central.

Trastornos o enfermedades del sistema nervioso central se entienden que significan trastornos que afectan la médula espinal y, en particular, el cerebro. Dentro del significado de la invención, el término "trastorno" significa alteraciones y/o anomalías que son una regla considerada como estados patológicos y que pueden manifestarse ellas mismas en la forma de signos particulares, síntomas y/o disfunciones. Mientras que el tratamiento según la invención puede dirigirse hacia trastornos individuales, es decir, anomalías o estados patológicos, también es posible para diversas anomalías, que pueden unirse causativamente entre sí, a ser combinadas en tipos o modelos, es decir síndromes que pueden tratarse según la invención.

Las enfermedades que pueden tratarse según la invención son, en particular, alteraciones psiquiátricas y neurológicas. Estas alteraciones incluyen, en particular, alteraciones orgánicas, incluyendo alteraciones sintomáticas, como psicosis del tipo de reacción exógena aguda o psicosis concomitante de causa orgánica o exógena, por ejemplo en asociación con alteraciones metabólicas, infecciones y endocrinopatologías; psicosis endógena, como esquizofrenia y esquizotipo y alteraciones delusorias; alteraciones afectivas, como depresiones, manía y/o estados maníacos-depresivos; y también formas mixtas de las alteraciones descritas anteriormente; alteraciones neuróticas y somatoformas y también alteraciones en asociación con estrés; alteraciones disociadoras, por ejemplo pérdida de conciencia, torpor mental, conciencia doble y alteraciones de personalidad; alteraciones en la atención y la conducta o comportamiento del despertar/dormir, como alteraciones de la conducta y alteraciones emocionales cuyas mentiras inician en la niñez y juventud, por ejemplo hiperactividad en niños, déficits intelectuales, en particular alteraciones de atención (trastornos de déficit de atención), alteraciones de la memoria y alteraciones cognoscitivas, por ejemplo problemas de aprendizaje y memoria (función cognoscitiva dañada), demencia, narcolepsia y alteraciones del sueño, por ejemplo síndrome de las piernas inquietas; alteraciones del desarrollo; estados de ansiedad; delirio; alteraciones de la vida sexual, por ejemplo impotencia en el hombre; alteraciones del comer, por ejemplo anorexia o bulimia; y otras alteraciones psiquiátricas no especificadas.

Los trastornos que pueden tratarse según la invención también incluyen enfermedad de Parkinson y epilepsia y, en particular, las alteraciones afectivas asociadas con las mismas.

Las enfermedades por adicción incluyen trastornos psíquicos y alteraciones de la conducta que se producen por el abuso de sustancias psicotrópicas, tales como productos farmacéuticos o narcóticos, y también otras enfermedades por adicción, tales como adicción a los juegos de azar (trastornos de control impulsivo no clasificados en otra parte). Ejemplos de sustancias adictivas son: opioides (por ejemplo morfina, heroína y codeína), cocaína; nicotina; alcohol; sustancias que interactúan con el complejo del canal de cloruro GABA, sedantes, hipnóticos y tranquilizantes, por ejemplo benzodiazepinas; LSD; cannabinoides; estimulantes psicomotores, tales como 3,4-metilendioxi-N-metilamfetamina (éctasis); amfetamina y sustancias como amfetamina tales como metilfenidato y otros estimulantes que incluyen cafeína. Sustancias adictivas que llegan a ser particularmente en consideración son opioides, cocaína, amfetamina o sustancias como amfetamina, nicotina y alcohol.

Con respecto al tratamiento de enfermedades por adicción, se da preferencia particularmente a aquellos compuestos según la invención de la fórmula I que ellos mismos no tienen ningún efecto psicotrópico. Esto puede observarse también en una prueba que utiliza ratas, que, después de que se han administrado los compuestos que pueden usarse según la invención, reducen su propia administración de sustancias psicotrópicas, por ejemplo cocaína.

Según otro aspecto de la presente invención, los compuestos según la invención son adecuados para tratar trastornos cuyas causas pueden al menos atribuirse parcialmente a una actividad anómala de receptores de dopamina D₃.

Según otro aspecto de la presente invención, el tratamiento se dirige, en particular, hacia aquellos trastornos que pueden influenciarse, dentro del sentido de un tratamiento de expediente medicinal, por la unión de componentes de unión administrados preferiblemente de manera exógena (ligandos) a los receptores de dopamina D₃.

Las enfermedades que pueden tratarse con los compuestos según la invención se caracterizan frecuentemente por el desarrollo progresivo, es decir el cambio de estados descritos anteriormente durante el transcurso de tiempo; como regla, la severidad aumenta y los estados pueden emerger posiblemente entre sí u otras condiciones pueden parecer además de aquellas que existen ya.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse para tratar una variedad de signos, síntomas y/o malfuncionamientos que están asociados con los trastornos del sistema nervioso central y, en particular, los estados mencionados anteriormente. Estos signos, síntomas y/o disfunciones incluyen, por ejemplo, una relación desequilibrada de la realidad, carecimiento de perspicacia y habilidad para cumplir las normas sociales habituales o las demandas hechas en vida, cambios en temperamento, cambios en impulsos individuales, tales como hambre, sueño, apetito, etc., y en humor, alteraciones en la habilidad de observar y combinar, cambios en la personalidad, en particular inestabilidad emocional, alucinaciones, ego-alteraciones, aturdimiento, ambivalencia, autismo, despersonalización y percepciones falsas, ideas alucinatorias, habla o lenguaje cantado, falta de sincinesis, marcha en etapas cortas, postura flexionada del tronco y miembros, temblor, necesidad de expresión facial, habla monótona, depresiones, apatías, espontaneidad y carácter decisivo impedidos, habilidad de asociación empobrecido, ansiedad, agitación nerviosa, tartamudear, fobia social, trastornos de pánico, síntomas de abstinencia en asociación con dependencia, síndromes maniformes, estados de excitación y confusión, disforia, síndromes discinéticos y trastornos de tic, por ejemplo corea de Huntington y síndrome de Gilles-de-la-Tourette, síndromes de vértigo, por ejemplo vértigo posicional periférico, rotacional y oscilatorio, melancolía, histeria, hipocondria y similares.

Dentro del significado de la invención, un tratamiento también incluye un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular profilaxis de recaída o profilaxis de fase, así como también el tratamiento de signos agudos o crónicos,

síntomas y/o disfunciones. El tratamiento puede orientarse sintomáticamente, por ejemplo como la supresión de síntomas. Puede efectuarse durante un período corto, orientarse durante el plazo medio o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo dentro del contexto de una terapia de mantenimiento.

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

10 Dentro del contexto del tratamiento, una cantidad efectiva de uno o más compuestos, como regla formulada según la práctica farmacéutica y veterinaria, se administra al individuo que va a tratarse, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, animal productivo o animal doméstico. Si se indica cualquier tratamiento, y en el cual forma éste se tiene lugar, depende del caso del individuo y se somete a valoración médica (diagnóstico) que tiene en cuenta signos, síntomas y/o disfunciones que están presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o disfunciones particulares, y otros factores.

15 Como regla, el tratamiento se efectúa por medio de administración diaria simple o repetida, cuando sea apropiado junto, o alternante, con otros compuestos activos o preparaciones que contienen el compuesto activo de tal manera que una dosis diaria preferiblemente 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, se suministra a un individuo que va a tratarse.

20 La invención también se refiere a la producción de composiciones farmacéuticas para tratar un individuo, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, animal productivo o animal doméstico. De esta forma, los ligandos se administran habitualmente en la 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, por ejemplo, administrarse por vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal.

25 Ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas son formas medicinales sólidas, tales como polvos, gránulos, comprimidos, en particular comprimidos de película, pastillas para chupar, sobres, 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 aceite en agua, suspensiones, por ejemplo lociones, preparaciones para inyección y preparación para infusión, y colirios y gotas para oídos. También pueden utilizarse dispositivos de liberación implantados para administrar inhibidores según la invención. Además, también es posible usar liposomas o microesferas.

30 Cuando se producen las composiciones, los compuestos según la invención se mezclan opcionalmente o se diluyen 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 Excipientes adecuados se listan en las monografías medicinales especialistas. Además, las formulaciones pueden comprender portadores o sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables habituales, tales como deslizantes; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; conservadores; antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizadores en emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes de enmascaramiento o encubridores del olor; correctivos del sabor; resina; hidrocoloidales; disolventes; solubilizadores; agentes neutralizantes; aceleradores de difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes regrasientos y sobregrasientos; materias primas para ungüentos, cremas o aceites; derivados de silicón; auxiliares esparcidores; estabilizadores; esterilizantes; bases de supositorio; auxiliares de comprimidos, tales como aglutinantes, cargas, deslizantes, disgregantes o recubrimientos; propelentes; agente de secado; opacificantes; espesantes; ceras; plastificantes y aceites minerales blancos. Una formulación a este respecto se basa en el conocimiento especialista tal como se describe, por ejemplo, en Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Enciclopedia de sustancias auxiliares para productos farmacéuticos, cosméticos y campos relacionados], 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención sin limitarla.

55 Se caracterizaron los compuestos o bien a través de RMN de protones en d₆-dimetilsulfóxido o dicloroformo, si no se establece de otra manera, en un instrumento de RMN de 400 MHz o 500 MHz (Bruker AVANCE), o por espectrometría de masas, en general registrados por medio de HPLC-EM en un gradiente rápido en material de C18 (modo de ionización por electropulverización (ESI)), o punto de fusión.

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 cambios 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, considerada multiplicidad, se indica como singlete (s), singlete amplio (s a), doblete (d), doblete amplio (d a), triplete (t), triplete amplio (t a), quartete (q), quintete (quint.) y multiplete (m).

Ejemplos de Preparación:

I. Preparación de productos intermedios

a. Preparación de 2-aminopropilfenilaminas

a.1 4-((S)-2-Amino-propil)-fenilamina x HCl

10 Se hidrogenó una mezcla de 4-nitrofenilacetona (5 g, 27,91 mmol), (S)-(-)- α -feniletilamina (3,4 g, 28,06 mmol), y óxido de platino(IV) (100 mg) en metanol (MeOH) (50 ml) a presión atmosférica durante un período de 8 horas. Después de la filtración y evaporación del disolvente a presión reducida se obtuvo la 4-[(S)-2-((S)-1-fenil-etilamino)-propil]-fenilamina como un aceite amarillo (6,7 g, 94%). Sin purificación adicional se calentaron a reflujo durante 30 horas una disolución de este aceite en metanol (100 ml) junto con formiato de amonio (16,4 g, 260,1 mmol), y paladio al 10% sobre carbono (200 mg). Se evaporó la mezcla a presión reducida y se dividió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se evaporó a presión reducida. A una disolución del residuo obtenido en HCl de isopropanol se le añadió en isopropanol. Se recogió sal clorhidrato y secó en un horno de vacío a 50°C dando cristales de color naranja (900 mg, 17%).

a.2 4-((R)-2-Amino-propil)-fenilamina x HCl

20 Partiendo de la 4-nitrofenilacetona (5 g, 27,91 mmol) y (R)-(-)- α -feniletilamina (3,4 g, 28,06 mmol) siguiendo el mismo procedimiento sintético tal como se describe para 4-((S)-2-amino-propil)-fenilamina x HCl se obtuvo el producto como un polvo amarillo (3 g, 57%).

b. Preparación de propionamidas N-sustituidas

b.1 N-[1,1-Dimetil-2-(4-nitro-fenil)-etil]-propionamida

25 b.1.1: N-(1,1-Dimetil-2-fenil-etil)-propionamida

A una disolución de (2-metil-propenil)-benceno (2,6 g, 19,67 mmol) en propionitrilo (20 g, 363 mmol) se le añadió a 10°C H_2SO_4 (39,33 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego se vertió la mezcla en agua y se ajustó a un pH alcalino con NaOH. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el producto como un aceite amarillo (1,6 g, 40%).

b.1.2: N-[1,1-Dimetil-2-(4-nitro-fenil)-etil]-propionamida

35 A H_2SO_4 (20 ml) a $0-10^\circ\text{C}$ se añadió lentamente N-(1,1-dimetil-2-fenil-etil)-propionamida. Se agitó la mezcla hasta que se obtuvo una disolución transparente o clara. Luego se añadió en porciones a $0-5^\circ\text{C}$ KNO_3 (750 mg, 7,42 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas la cual se vertió en agua con hielo. Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH, agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se evaporó el disolvente a presión reducida dando el producto como un aceite de color marrón (1 g, 55%).

b.2 N-[1-(4-Nitro-bencil)-ciclopropil]-propionamida

b.2.1: 1-Bencilciclopropilamina

40 A una disolución de fenilacetoneitrilo (3 g, 25,61 mmol) y tetraisopropilortotitanato (8 ml, 27,15 mmol) en dietiléter (Et₂O)/tetrahidrofurano (THF) (1/1, 100 ml) se le añadió a temperatura ambiente bromuro de etilmagnesio (49,33 mmol). La mezcla exotérmica se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (49,34 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se vertió la mezcla en una disolución acuosa fría de NaOH (10%) y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró, y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó el disolvente a presión reducida dando el producto como un aceite amarillo (3,6 g, 96%).

EM (ESI) m/z: 148,15 [M+H]⁺

b.2.2: N-(1-Bencil-ciclopropil)-propionamida

5 A una disolución de 1-bencilciclopropilamina (3,6 g, 24,45 mmol) y trietilamina (4,9 g, 48,85 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió cloruro de propionilo a 10°C (2,5 g, 27,02 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se dividió la mezcla entre agua y diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo con dietiléter, se filtró el precipitado y se secó a vacío dando el producto como un polvo de color marrón (2 g, 40%).

EM (ESI) m/z: 204,10 [M+H]⁺

b.2.3: N-[1-(4-Nitro-bencil)-ciclopropil]-propionamida

10 A H₂SO₄ (20 ml) se le añadió lentamente a 0-10°C (20 ml) N-(1-bencil-ciclopropil)-propionamida (2 g, 9,84 mmol). Se agitó la mezcla hasta que se obtuvo una disolución trasparente. Luego se añadió en porciones a 0-5°C KNO₃ (1 g, 9,89 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas después de que se vertió en agua con hielo, y se añadió NaOH al 50%. Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo con isopropiléter y se filtró el precipitado y se secó a vacío dando el producto como un polvo de color marrón (900 mg, 37%).

EM (ESI) m/z: 249,25 [M+H]⁺

c. Preparación de Éster terc-butílico del ácido [2-(aminofenil)etil]-carbámico

c.1 Éster terc-butílico del ácido [2-(4-amino-fenil)-etil]-carbámico

20 c.1.1: Éster terc-butílico del ácido [2-(4-Nitro-fenil)-etil]-carbámico

A una disolución de 2-(4-nitrofenil)etilamina (25,2 g, 124,31 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) se le añadió lentamente a 0°C dicarbonato de di-terc-butilo (38,5 g, 176,33 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la filtración se concentró la mezcla a vacío y se dividió el residuo entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado. Se lavó la fase orgánica con ácido cítrico (5%), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida dando el producto como un polvo amarillo (18,8 g, 57%).

c.1,2: Éster terc-butílico del ácido [2-(4-amino-fenil)-etil]-carbámico

30 A una disolución de éster terc-butílico del ácido [2-(4-nitro-fenil)-etil]-carbámico (18,7 g, 70,30 mmol) en etanol (200 ml) se le añadió una suspensión de paladio al 10% sobre carbono (2 g) en agua (10 ml). Se añadió lentamente a 80°C formiato de amonio (44,3 g, 703 mmol) en agua (90 ml). Después de completar la adición se agitó la mezcla a 80°C durante 1 hora. Se dejó que la mezcla llegara hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida dando el producto como un aceite amarillo (13,5 g, 81%).

c.2 Éster terc-butílico del ácido alil-[2-(4-amino-fenil)-etil]-carbámico

35 A una disolución de éster terc-butílico del ácido [2-(4-amino-fenil)-etil]-carbámico (2,32 g, 9,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (50 ml) se le añadió 18-corona-6 (50 mg). Se añadió a 0°C terc-butylato de potasio (1,10 g, 9,82 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Después de la adición de bromuro de alilo (1,19 g, 9,82 mmol) se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la concentración a vacío se dividió el residuo entre acetato de etilo y Na-HCO₃ acuoso saturado. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida dando el producto como un aceite rojo (2,50 g, 92%).

c.3 Éster terc-butílico del ácido [2-(3-amino-fenil)-etil]-carbámico

c.3.1: 2-(3-Nitrofenil)etilamina

45 Una disolución de (3-nitro-fenil)-acetonitrilo (11,4 g, 70,4 mmol) en THF (100 ml) se calentó a reflujo y se añadió dimetilsulfuro de borano (2 M en THF, 77,34 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 horas a reflujo. Después de completar la conversión se dejó llegar la mezcla a la temperatura ambiente y se añadió una disolución de HCl en etanol (1M). Después de agitar la mezcla durante 30 minutos se concentró a presión reducida. Se trituró el residuo

con dietiléter, se filtró, se lavó con dietiléter y se secó a vacío dando el producto como un polvo amarillo (13,1 g, 92%).

c.3.2: Éster terc-butílico del ácido [2-(3-amino-fenil)-etil]-carbámico

5 Se obtuvo el producto deseado como un aceite de color marrón siguiendo el procedimiento sintético descrito para éster terc-butílico del ácido alil-[2-(4-amino-fenil)-etil]-carbámico iniciando a partir de 2-(3-nitrofenil)etilamina.

c.4 Éster terc-butílico del ácido alil-[2-(3-amino-fenil)-etil]-carbámico

Se obtuvo el producto deseado como un aceite de color naranja siguiendo el procedimiento descrito para éster terc-butílico del ácido alil-[2-(4-amino-fenil)-etil]-carbámico partiendo de éster terc-butílico del ácido [2-(3-amino-fenil)-etil]-carbámico y bromuro de alilo.

10 d. Preparación de 2-(4-aminobencil)-1-propilpirrolidina

d.1.1: 2-(4-Nitrobencil)-1-propilpirrolidina

15 Se disolvió 2-bencil-1-propilpirrolidina (0,90 g, 3,75 mmol) en nitrometano (10 ml) y se añadió a una mezcla de H₂SO₄ concentrado (3,7 ml), ácido nítrico concentrado (0,3 ml) y agua (0,6 ml) enfriada hasta 5°C. Después de agitar durante 2 horas, se vertió la disolución de reacción en agua, se extrajo con acetato de etilo y se separó la fase orgánica y se secó sobre MgSO₄. Se concentró la disolución filtrada dando un aceite de color marrón (0,95 g, 100%).

EM (ESI) m/z: 249,3 [M+H]⁺

d.1.2: 2-(4-Aminobencil)-1-propilpirrolidina

20 Se disolvió la mezcla de nitrocompuestos de d.1.1 (0,94 g, 3,79 mmol) en metanol (60 ml) y se añadió cloruro de estaño (4,30 g, 19,1 mmol). Se calentó la disolución a reflujo durante 3 horas, se concentró la disolución y se dividió el residuo entre acetato de etilo y NaOH (2 M), y se separó la fase orgánica y se secó sobre MgSO₄. Se concentró la disolución filtrada y se separó el residuo por HPLC preparativa (metanol al 10-90%) dando los aminoisómeros 2. Se obtuvo el producto p-amino como un aceite amarillo (0,30 g, 37%). Se obtuvo el producto m-amino como un aceite amarillo (38 mg, 5%).

EM (ESI) m/z: 219,4 [M+H]⁺

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 6,85 (d, 2H), 6,43 (d, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,18 (m, 3H), 1,62-1,35 (m, 6H), 0,82 (t, 3H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 146,5 (s), 129,4 (d), 126,5 (s), 113,8 (d), 66,2 (d), 55,8 (t), 53,3 (t), 29,7 (t), 21,6 (t), 11,9 (q).

e. Preparación de cloruros de sulfonilo

30 e.1 Cloruro de 4-((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo

e.1.1 Éster (S)-2-fenil-propílico del ácido tolueno-4-sulfónico

35 A una disolución de 20 g de (S)-(-)-2-fenil-1-propanol en 240 ml de diclorometano se le añadió en porciones 28 g de cloruro de p-toluenosulfonilo (146,8 mmol). Después de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, se lavó la fase orgánica con 100 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó el disolvente a presión reducida produciendo 43 g del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 7,65 (d, 2H), 7,15-7,3 (m, 5H), 7,1 (d, 2H), 4,0-4,1 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,3 (d, 3H).

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

40 Se disolvieron 9,62 g de éster (S)-2-fenil-propil del ácido tolueno-4-sulfónico (33,13 mmol) en 80 ml de polietilenglicol 400. Se añadieron 9,62 g de fluoruro de potasio (165,6 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 3 días y otros 2 días a 55-70°C. La reacción se trató con 150 ml de disolución de cloruro de sodio acuoso saturado, se extrajo tres veces con dietiléter, y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se

filtraron, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto a través de cromatografía de gel de sílice utilizando ciclohexano/acetato de etilo al 15% como eluyente. Se aislaron 2,85 g del producto deseado, que contenía ~ 25% de la eliminación del producto secundario.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 7,2-7,4 (m, 5H), 4,3-4,6 (varios m, 2H), 3,15 (m, 1H), 1,3 (m, 3H).

5 e.1.3 Cloruro de 4-((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo

Se disolvieron 3,5 g de ((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-benceno (25,32 mmol) en 80 ml de diclorometano. Se añadieron en gotas a 0-5°C, 11,81 g de ácido clorosulfónico (101,31 mmol) disuelto en 20 ml de diclorometano. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y 2 horas a 30°C. Se evaporó el disolvente. Se añadió al residuo 150 ml de dietiléter, se lavó una vez con 150 ml de agua, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto a través de cromatografía de gel de sílice con n-heptano-diclorometano (6:4) como eluyente dando 1,5 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 4,5 (dd, 2H), 3,25 (m, 1H), 1,4 (d, 3H).

e.2 Cloruro de 4-((R)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo

15 e.2.1 Éster (R)-2-fenil-propílico del ácido tolueno-4-sulfónico

Siguiendo el procedimiento análogo al que se utiliza para la síntesis de éster (S)-2-fenil-propílico del ácido tolueno-4-sulfónico, pero utilizando (R)-2-fenil-1-propanol, se preparó el compuesto del título.

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

Se preparó el compuesto del título tal como se describió anteriormente para la síntesis de ((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-benceno, pero utilizando (R)-2-fenil-propiléster del ácido tolueno-4-sulfónico en lugar de éster (S)-2-fenil-propílico del ácido tolueno-4-sulfónico.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 7,2-7,4 (m, 5H), 4,3-4,6 (varios m, 2H), 3,15 (m, 1H), 1,3 (m, 3H).

e.2.3 Cloruro de 4-((R)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo

Se disolvieron 1,3 g de ((R)-2-fluoro-1-metil-etil)-benceno (9,4 mmol) en 50 ml de diclorometano. Se añadieron en gotas a 0-5°C, 1,1 g de ácido clorosulfónico (9,4 mmol), disuelto en 10 ml de diclorometano. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos a 0-5°C y luego se añadió a una disolución de 2,15 g de pentacloruro de fósforo disuelto en 40 ml de diclorometano. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0-5°C y 1 hora a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, se añadieron 100 ml de dietiléter, se lavó la mezcla una vez con 150 ml de agua, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto a través de cromatografía de gel de sílice con n-heptano-diclorometano (1:1) como eluyente dando 0,261 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 4,5 (dd, 2H), 3,25 (m, 1H), 1,4 (d, 3H).

e.3 Cloruro de 4-(2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo

Siguiendo los procedimientos análogos a que se utilizan para la preparación de cloruro de 4-((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo, pero iniciando con 2-fenil-1-propanol en la etapa a.3.1, se preparó el compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 4,5 (dd, 2H), 3,25 (m, 1H), 1,4 (d, 3H).

e.4 Cloruro de 4-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-bencenosulfonilo

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

Se suspendieron 4 g de ácido 3-fenilglutámico (19,21 mmol) en 350 ml de diclorometano. Se añadieron a temperatura ambiente, 6,5 g de difluoruro de xenón (38,42 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se lavó la fase orgánica una vez con 975 ml de hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 6%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó el disolvente. Se destiló el residuo restante en una temperatura de baño de 123°C a 21 mm produciendo 0,78 g del compuesto del título que contenía ~ 50% de 4-(2-

fluoro-1-metil-etil)-benceno.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 7,2-7,4 (m, 5H), 4,6-4,8 (dd, 4H), 3,3 (m, 1H).

e.4.2 Cloruro de 4-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-bencenosulfonilo

5 Siguiendo los procedimientos análogos al que se utilizan para la preparación de cloruro de 4-((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo, pero utilizando 5 equivalentes de ácido clorosulfónico, se obtuvieron 0,12 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 8,05 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 4,75 (dd, 4H), 3,4 (m, 1H).

e.5 Cloruro de 4-(3,3,3-trifluoropropil)-bencenosulfonilo

10 Se obtuvieron 2,9 g de (3,3,3-trifluoropropil)-benceno comercialmente disponible siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis de cloruro de 4-((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo descrito anteriormente.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,45 (m, 2H).

e.6 Cloruro de 4-(2,2,2-trifluoroetil)-bencenosulfonilo

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

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 8,05 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 3,5 (q, 2H).

e.7 Cloruro de 4-(3-fluoropropil)-bencenosulfonilo

e.7.1 (3-Fluoropropil)-benceno

20 Se disolvieron 15,6 g de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 96,91 mmol) en 18 ml de diclorometano. Se añadieron en gotas a 0-5°C, 12 g de 3 fenil-1-propanol (88,1 mmol) disueltos en 30 ml de diclorometano. Se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas, después de la adición de 30 ml de diclorometano, se vertió en 100 ml de agua con hielo. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto bruto por destilación en una temperatura de baño de 106°C a 20 mm produciendo 7,4 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 7,1-7,3 (m, 5H), 4,4 (dt, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,0 (m, 2H).

25 e.7.2 Cloruro de 4-(3-fluoropropil)-bencenosulfonilo

30 Se disolvieron 4,1 g de (3-fluoropropil)-benceno (29,67 mmol) en 40 ml de diclorometano. Se añadieron en gotas a 0-5°C, 6,91 g de ácido clorosulfónico (59,34 mmol), disueltos en 10 ml de diclorometano. Se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos a 0-5°C y luego se añadió a una disolución de 6,8 g de pentacloruro de fósforo (32,63 mmol) disueltos en 50 ml de diclorometano. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 5-10°C. Se evaporó el disolvente, se añadieron 150 ml de dietiléter, se lavaron una vez con 150 ml de agua con hielo, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto a través de cromatografía de gel de sílice con n-heptano-diclorometano (11:9) como eluyente dando 5,5 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 7,95 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 4,5 (dt, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,05 (m, 2H).

35 e.8 Cloruro de 4-(2,2-difluoro-ciclopropil)-bencenosulfonilo

Se obtuvieron 2,07 g de (2,2-difluorociclopropil)-benceno comercialmente disponible siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis de cloruro de (3-fluoropropil)-bencenosulfonilo con la excepción de que sólo se utilizaron 1,1 equivalentes de pentacloruro de fósforo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (d, 2h), 7,45 (d, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

40 e.9 Cloruro de 3-bromo-4-trifluorometoxi-bencenosulfonilo

- 5 Se disolvieron 2,0 g de 1-bromo-2-(trifluoro-metoxi)benceno (8,3 mmol) en 30 ml de diclorometano. Se añadieron en gotas a 0-5°C, 1,06 g de ácido clorosulfónico (9,13 mmol), disueltos en 3 ml de diclorometano. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 5,5 equivalentes adicionales de ácido clorosulfónico en diclorometano para dirigir la reacción hasta completarse. Se siguió el tratamiento final convencional y la cromatografía de gel de sílice con n-heptano-diclorometano (6:4) como eluyente dio 2,19 g del compuesto del título.
- ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 8,3 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,5 (dd, 1H).
- e.10 Cloruro de 4-(2-fluoroetil)-bencenosulfonilo
- e.10.1 (2-Fluoroetil)-benceno
- 10 Se obtuvieron 6,8 g del compuesto del título de 2-feniletanol comercialmente disponible siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis de (3-fluoropropil)-benceno.
- ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 7,1-7,3 (m, 5H), 4,6 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,9 (m, 1H).
- e.10.2 Cloruro de 4-(2-fluoroetil)-bencenosulfonilo
- 15 Se obtuvieron 3,55 g siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis de cloruro de 4-((R)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo.
- ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 4,7 (dt, 2H), 3,05-3,2 (dt, 2H).
- e.11 Cloruro de 5-propiltiofeno-2-sulfonilo
- Seguendo los procedimientos análogos a aquellos utilizados para la preparación de cloruro de (3-fluoropropil)-bencenosulfonilo, pero utilizando sólo 1 equivalente de pentacloruro de fósforo, se preparó el compuesto del título.
- 20 ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 7,7 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 2,9 (t, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,0 (t, 3H).
- e.12 Cloruro de 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonilo
- e.12.1 1-Metil-4-fenil-1H-pirazol
- 25 Se disolvió 1 g de 2-fenilmalonaldehído (6,75 mmol) en 25 ml de etanol. Se añadieron 0,36 ml de N-metil-hidrazina (6,75 mmol), se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 4 horas, se evaporó el disolvente a presión reducida produciendo 1,09 g del producto.
- ESI-EM: 159,1 [M+H]⁺
- ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 7,75 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,2 (t, 1H), 3,9 (s, 3H)
- e.12.2 Cloruro de 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonilo
- 30 Se disolvieron 0,5 g de 1-metil-4-fenil-1H-pirazol (3,16 mmol) en 20 ml de diclorometano. Se añadieron a 0°C, 0,232 ml de ácido clorosulfónico y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora con enfriamiento con hielo. Se añadieron 0,7 ml adicionales de ácido clorosulfónico, se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos y luego 90 minutos a 50°C. Se separaron las dos fases y se colocó la fase inferior en hielo, se extrajo dos veces con dietiléter, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida produciendo 0,496 g del producto.
- ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 4,0 (s, 3H).
- 35 e.13 Cloruro de 4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonilo y cloruro de 2-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonilo
- Preparado en una escala de 14 g siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 7. El cloruro de 2-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonilo es un subproducto de la reacción.
- Cloruro de 4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonilo:

EM: (ESI) m/z: 273,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 7,62 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,81 (m, 1H), 1,42 (d, 3H).

Cloruro de 2-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)bencenosulfonilo:

EM: (ESI) m/z: 273,1 [M+H]⁺

- 5 e.14 Cloruro de 4-(1,1-difluoropropan-2-il)bencenosulfonilo y cloruro de 2-(1,1-difluoropropan-2-il)bencen-1-sulfonilo

Preparado en una escala de 11 g siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 6. El cloruro de 2-(1,1-difluoropropan-2-il)bencen-1-sulfonilo es un subproducto de la reacción.

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

EM: (ESI) m/z: 255,0 [M+H]⁺

- 10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 8,03 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 5,88 (dt, 1H), 3,34 (m, 1H), 1,47 (d, 3H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 146,43, 143,54, 129,77, 127,28, 117,06 (t), 43,76, 13,78.

Cloruro de 2-(1,1-difluoropropan-2-il)bencen-1-sulfonilo:

Aislado por cromatografía a una escala de 110 mg.

EM: (ESI) m/z: 255,0 [M+H]⁺

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 8,15 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 5,99 (dt, 1H), 4,43 (m, 1H), 1,51 (d, 3H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 143,45, 138,63, 135,53, 130,93, 129,04, 128,17, 116,61 (t), 38,38, 13,68.

II. Preparación de los compuestos I

EJEMPLO 23

- 20 Dialil-{2-[4-(4-isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etil}-amina x HCl

23.1 2-(4-Bromometil-fenil)-acetamida

A una disolución de ácido (4-bromometil-fenil)-acético (9,23 g, 40,30 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,5 ml, 6,47 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió cloruro de tionilo (3,1 ml, 42,31 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 1 hora. A 0°C, se añadió esta mezcla a una disolución de amoníaco en agua (25%, 200 ml). Después de agitar durante 30 minutos se recogió el precipitado, se lavó con agua y pentano, y se secó en un horno de vacío a 50°C dando el producto como cristales blancos (5,8 g, 63%).

- 25

23.2 2-[4-(4-Isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-acetamida

A una disolución de 4-(isopropil)tiofenol (1,91 g, 12,54 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió hidruro de sodio (530 mg, 13,17 mmol). Se dejó que la reacción exotérmica enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadió a 15°C, una disolución de 2-(4-bromometil-fenil)-acetamida (2,86 g, 12,54 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas, se vertió la mezcla en agua con hielo. Se recogió el precipitado, se lavó con agua y pentano, y se secó en un horno de vacío a 50°C dando el compuesto del título como un polvo blanco (3,46 g, 92%). Se utilizó este polvo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

- 30

- 35 Se disolvió el polvo obtenido anteriormente en metanol (100 ml). Se añadió a 0-5°C una disolución de oxona (20,6 g, 33,5 mmol) en agua (75 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 16 horas. En la dilución de la mezcla con agua se formó un sólido blanco, que se recogió, se lavó con agua y pentano, y se secó en un horno de vacío a 50°C dando 2-[4-(4-isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-acetamida como un polvo blanco (3,39 g, 92%).

23.3 2-[4-(4-Isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etilamina x HCl

Se sometió a reflujo una disolución de 2-[4-(4-isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-acetamida (1,37 g, 4,13 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y luego se añadió una disolución de complejo de borano-dimetilsulfuro (2 M en tetrahidrofurano, 10,33 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla durante 2 horas. Se dejó que la mezcla enfriara hasta ambiente y se ajustó hasta pH = 1 con una disolución de HCl en etanol (2 M). Después de agitar la mezcla durante 15 minutos se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se añadió dietiléter al residuo. Se agitó durante 15 minutos una suspensión del polvo blanco resultante en dietiléter. Se recogió el sólido restante, se lavó con dietiléter, y se secó en un horno de vacío dando cristales blancos de 2-[4-(4-isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etilamina x HCl (1,36 g, 92,6%).

10 EM (ESI) m/z: 318,15 [M+H]⁺

23.4 Dialil-{2-[4-(4-isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etil}-amina x HCl

A una disolución de 2-[4-(4-isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etilamina x HCl (0,81 g, 2,27 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió hidróxido de cesio (1,2 g, 6,9 mmol). Después que se agitó la mezcla durante 1 hora, se añadió bromuro de alilo (0,83 g, 6,8 mmol). Se agitó la mezcla durante 16 horas. Se evaporaron los disolventes a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (tolueno:tetrahidrofurano:metanol, 4:1:1, + 2,5% de trietilamina). Se añadió al aceite resultante una disolución de HCl en isopropanol (1 M). Se recogió el precipitado, se lavó con pentano, y se secó a vacío dando un polvo blanco (0,5 g, 50%).

EM: (ESI) m/z: 398,20 [M+H]⁺

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 11,10 (sa, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 5,95-6,12 (m, 2H), 5,47-5,65 (m, 4H), 4,61 (m, 2H), 3,68-3,88 (m, 4H), 2,92-3,25 (m, 3H), 1,22 (d, 6H).

EJEMPLO 24Dialil-{2-[4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etil}-amina x HCl

24.1 2-[4-(4-Trifluorometoxi-bencenosulfonilmetil)-fenil]-acetamida

25 A una disolución de 4-(trifluorometoxi)tiófenol (2,86 g, 12,54 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió hidruro de sodio (530 mg, 13,17 mmol). Se dejó que la reacción exotérmica enfriara hasta temperatura ambiente. A 15°C se añadió una disolución de 2-(4-bromometil-fenil)-acetamida (2,86 g, 12,54 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas se añadió la mezcla a agua con hielo. Se recogió el precipitado, se lavó con agua y pentano, y se secó en un horno de vacío a 50°C dando el producto como un polvo amarillo (3,56 g, 83%).

30 El polvo obtenido así, que se utilizó sin purificación adicional, se disolvió en metanol (200 ml). Se añadió a temperatura ambiente una disolución de oxona (18,4 g, 29,9 mmol) y agua (75 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas y 3 horas adicionales a 50°C. Después de diluir la mezcla con agua se formó un sólido blanco, que se recogió, se lavó con agua y pentano, y se secó en un horno de vacío a 50°C dando 2-[4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonilmetil)-fenil]-acetamida como un polvo blanco (2,66 g, 71%).

24.2 2-[4-(4-Trifluorometoxi-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etilamina x HCl

40 Se sometió a reflujo una disolución de 2-[4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonilmetil)-fenil]-acetamida (1,36 g, 3,64 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y se añadió una disolución de complejo de borano-dimetilsulfuro (2 M en tetrahidrofurano, 9,11 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla durante 2 horas. Se dejó que la mezcla llegara hasta temperatura ambiente y se ajustó a pH = 1 utilizando una disolución de HCl en etanol. (2 M). Después de agitar la mezcla durante 15 minutos se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se agitó durante 15 minutos una suspensión del polvo blanco resultante en dietiléter. Se recogió el sólido restante, se lavó con dietiléter, y se secó en un horno de vacío dando cristales blancos de 2-[4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etilamina x HCl (1,22 g, 84,7%).

45 EM (ESI) m/z: 360,05 [M+H]⁺

24.3 Dialil-{2-[4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etil}-amina x HCl

A una disolución de 2-[4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etilamina x HCl (1,14 g, 2,89 mmol) en N,N-

5 dimetilformamida (30 ml) se le añadió hidróxido de cesio (1,5 g, 8,7 mmol). Después que se agitó la mezcla durante 1 hora, se añadió bromuro de alilo (1,05 g, 8,7 mmol). Se agitó la mezcla durante 16 horas. Se evaporaron los disolventes a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (tolueno:tetrahidrofurano:metanol, 4:1:1, + trietilamina al 2,5%). Se añadió al aceite resultante una disolución de HCl en isopropanol (1 M). Se recogió el precipitado, se lavó con pentano y se secó a vacío dando un polvo blanco (0,78 g, 56%).

EM: (ESI) m/z: 440,15 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 11,40 (sa, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 5,98-6,11 (m, 2H), 5,49-5,65 (m, 4H), 4,71 (m, 2H), 3,70-3,85 (m, 4H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,00-3,22 (m, 4H).

EJEMPLO 25

10 Dipropil-{2-[4-(4-isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etil}-amina x HCl

15 A una disolución de dialil-{2-[4-(4-isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etil}-amina x HCl (90 mg, 0,21 mmol) en etanol (25 ml) se le añadió una suspensión de paladio sobre carbono (10%, 100 mg) en etanol. Se hidrogenó la mezcla a presión atmosférica. Después de la filtración y eliminación a vacío de los disolventes se trituró el aceite resultante con dietiléter. Se recogió el precipitado, se lavó con dietiléter y se secó a vacío dando el producto como una espuma amarilla (30 mg, 36,2%).

EM: (ESI) m/z: 402,25 [M+H]⁺ ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 10,30 (sa, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 4,61 (m, 2H), 3,15-3,29 (m, 2H), 2,92-3,15 (m, 7H), 1,6-1,8 (m, 4H), 1,23 (d, 6H), 0,92 (t, 6H).

EJEMPLO 26

Dipropil-{2-[4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etil}-dipropilamina x HCl

20 A una disolución de dialil-{2-[4-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etil}-amina x HCl (160 mg, 0,34 mmol) en etanol (25 ml) se le añadió una suspensión de paladio sobre carbono (10%, 150 mg) en etanol. Se hidrogenó la mezcla a presión atmosférica. Después de la filtración y eliminación a vacío de los disolventes se trituró el aceite resultante con dietiléter. Se recogió el precipitado, se lavó con dietiléter y se secó a vacío dando el producto como un polvo incoloro (120 mg, 70%).

25 EM: (ESI) m/z: 444,15 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 10,30 (sa, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,71 (m, 2H), 3,15-3,29 (m, 2H), 2,98-3,15 (m, 6H), 1,61-1,78 (m, 4H), 0,92 (t, 6H).

EJEMPLO 27

Alil-{2-[4-(4-isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etil}-amina x HCl

30 Se disolvió 2-[4-(4-isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etilamina x HCl (0,81 g, 2,27 mmol) en una disolución de hidróxido de sodio en metanol (1 M, 2,27 mmol), se eliminó el metanol y se añadió N,N-dimetilformamida (20 ml). A una disolución de la 2-[4-(4-isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etilamina resultante en N,N-dimetilformamida se añadieron tamices moleculares 4A activados (700 mg) e hidróxido de cesio (40 mg, 0,228 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la adición de bromuro de alilo (0,82 g, 6,81 mmol) se agitó la
35 mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporaron los disolventes a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (tolueno:tetrahidrofurano:metanol, 4:1:1, + trietilamina al 2,5%). Al aceite resultante se le añadió una disolución de HCl en isopropanol (1 M). Se recogió el precipitado, se lavó con pentano, y se secó a vacío dando un polvo blanco (0,11 g, 15%).

EM: (ESI) m/z: 358,15 [M+H]⁺

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 9,01-9,20 (m, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,85-5,99 (m, 1H), 5,39-5,52 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,55-3,65 (m, 2H), 2,90-3,15 (m, 5H), 1,22 (d, 6H).

EJEMPLO 28

{2-[4-(4-Isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etil}-propil-amina x HCl

28.1 Ácido [4-(4-isopropil-fenilsulfanilmetil)-fenil]-acético

A una disolución de 4-(isopropil)tiofenol (10 g, 65,68 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se le añadió hidruro de sodio (3,15 g, 131,35 mmol). Se dejó que la reacción exotérmica enfriara hasta temperatura ambiente. A 15°C se añadió una disolución de ácido (4-bromometil-fenil)-acético (15,04 g, 65,68 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml).

- 5 Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas se concentró la mezcla, se diluyó con agua, y se ajustó a pH = 2 añadiendo HCl (2 N). Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron, y se evaporó el disolvente a presión reducida dando el producto como un aceite amarillo (19,5 g, 99%).

EM (ESI) m/z: 301,15 [M+H]⁺

10 28.2 Ácido [4-(4-isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-acético

Se calentó una disolución de ácido [4-(4-isopropil-fenilsulfanilmetil)-fenil]-acético (20,3 g, 67,57 mmol) en ácido acético (100 ml) a 70°C y se añadió peróxido de hidrógeno (24,5 g, 216,23 mmol) durante un período de 10 minutos. Se agitó la mezcla a 70°C durante 2 horas. Se vertió la mezcla en agua con hielo y se filtró el precipitado, se lavó con diisopropiléter y se secó a vacío dando el producto como un polvo incoloro (19,9 g, 89%).

15 28.3 2-[4-(4-Isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-N-propil-acetamida

A una disolución de ácido [4-(4-isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-acético (1 g, 3,00 mmol) en piridina (15 ml)/N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añadió N,N'-carbonildiimidazol (0,54 g, 3,31 mmol) y se calentó la mezcla a 50°C durante 1 hora. A 0°C se añadió propilamina. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, se vertió la mezcla en agua. Se recogió el precipitado y se secó en un horno de vacío a 70°C dando el producto como un polvo amarillo (0,89 g, 2,39 mmol).

20

EM (ESI) m/z: 374,15 [M+H]⁺

28.4 {2-[4-(4-Isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-etil}-propil-amina

A una disolución de 2-[4-(4-isopropil-bencenosulfonilmetil)-fenil]-N-propilacetamida (500 mg, 1,34 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió a 0°C un complejo de borano-tetrahidrofurano (2 M en tetrahidrofurano, 6,70 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas después que se añadió una disolución de HCl en etanol (1 M) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se concentró la mezcla a vacío, se diluyó con agua, y se ajustó hasta pH = 10 añadiendo NaOH acuoso. Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (agua/metanol/ácido acético al 0,1%) dando el producto como un polvo incoloro (130 mg, 27%).

25

30

EM: (ESI) m/z: 360,25 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ [ppm] 7,68 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,59 (m, 2H), 2,83-3,10 (m, 5H), 2,68-2,82 (m, 2H), 1,52-1,68 (m, 2H), 1,22 (d, 6H), 0,90 (t, 6H).

III. Ejemplos de formas de administración galénicas

35 A) Comprimidos

Se comprimieron comprimidos de la siguiente composición en una prensa de comprimidos de la manera habitual:

40 mg de sustancia del ejemplo 8 (no según la invención)

120 mg de almidón de maíz

13,5 mg de gelatina

40 45 mg de lactosa

2,25 mg de Aerosil® (ácido silícico químicamente puro en dispersión submicroscópicamente fina)

6,75 mg de almidón de patata (como una pasta al 6%)

B) Comprimidos recubiertos con azúcar

20 mg de sustancia del ejemplo 8 (no según la invención)

60 mg de composición del núcleo

70 mg de composición de sacarificación

- 5 La composición del núcleo consiste en 9 partes de almidón de maíz, 3 partes de lactosa y 1 parte de copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo 60:40. La composición de sacarificación consiste en 5 partes de azúcar de caña, 2 partes de almidón de maíz, 2 partes de carbonato de calcio y 1 parte de talco. Los comprimidos recubiertos con azúcar que se han preparado de esta manera son subsecuentemente provistas con un recubrimiento resistente al jugo gástrico.

10 IV. Investigaciones biológicas

Estudios de unión al receptor:

La sustancia que va a someterse a prueba o bien se disolvió en metanol/Chremophor® (BASF-AG) o bien en sulfóxido de dimetilo y luego se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

Receptor de dopamina D₃:

- 15 Se compuso la mezcla del ensayo (0,250 ml) membranas derivadas de ~ 10⁶ células HEK-293 que tienen receptores de dopamina D₃ humana establemente expresados, [¹²⁵I]-yodosulprida y tampón de incubación (unión total) o, además, sustancia de prueba (curva de inhibición) o espiperona 1 μM (unión no específica). Cada mezcla de ensayo se ejecutó por triplicado.

- 20 El tampón de incubación que contenía tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM y albúmina de suero bovino al 0,1%, quinolona 10 μM y ácido ascórbico al 0,1% (diariamente recién preparado). El tampón se ajustó hasta pH 7,4 con HCl.

Receptor de dopamina D_{2L}:

- 25 Se compuso la mezcla de ensayo (1 ml) de membranas de ~ 10⁶ células HEK-293 que tienen receptores de dopamina D_{2L} humana establemente expresados (isoforma larga) y [¹²⁵I]yodoespiperona 0,01 nM y tampón de incubación (unión total) o, además, sustancia de prueba (curva de inhibición) o haloperidol 1 μM (unión no específica). Cada mezcla de ensayo se corrió por triplicado.

El tampón de incubación que contenía tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM y albúmina de suero bovino al 0,1%. El tampón se ajustó a pH 7,4 con HCl.

Medición y análisis:

- 30 Después de que se han incubado a 25°C durante 60 minutos, se filtraron las mezclas de ensayo a través de un filtro de fibra de vidrio Whatman GF/B a vacío utilizando un dispositivo de recogida de células. Se transfirieron los filtros a violas de centelleo utilizando un sistema de transferencia de filtro. Después de que se han añadido 4 ml de Ultima Gold® (Packard), se agitaron las muestras durante una hora y se contó la radioactividad luego en un Contador Beta (Packard, Tricarb 2000 ó 2200CA). Se convirtieron los valores de cpm en dpm utilizando una serie de templado estándar y el programa que pertenece al instrumento.
- 35

Se analizaron las curvas de inhibición por medio de análisis de regresión iterativo no lineal utilizando el sistema de análisis estadístico (SAS) que es similar al programa "LIGAND" descrito por Munson y Rodbard.

- 40 Los resultados de los estudios de unión al receptor se expresan como constantes de unión al receptor K_i(D₂) y K_i(D₃), respectivamente, tal como se describieron anteriormente en el presente documento, y se facilitan en la tabla 2.

En estas pruebas, los compuestos según la invención presentan afinidades muy buenas para el receptor de D₃ (< 10 nM, frecuentemente < 5 nM) y selectividad de unión al receptor de D₃.

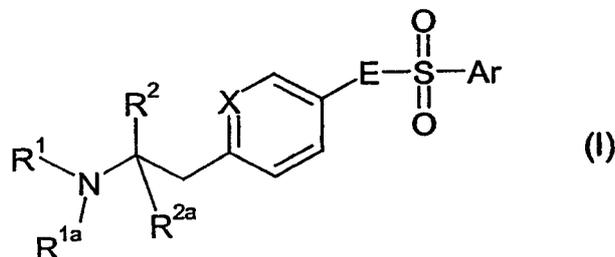
Los resultados de las pruebas de unión se facilitan en la tabla 3.

Tabla 3:

Ejemplo	$K_i(D3)^*$ [nM]	$K_i(D2)/K_i(D3)^*$
23	8,4	59
25	0,5	175
26	3,9	170
28	48	130
* Constantes de unión al receptor obtenidas según los ensayos descritos anteriormente en el presente documento.		

REIVINDICACIONES

1. Compuesto aminoetil aromático de fórmula I



5 en la que

Ar es un fenilo o un radical heteroaromático aromático unido a C de 5 ó 6 miembros, en el que Ar puede llevar 1 radical R^a y en el que Ar puede llevar también 1 ó 2 radicales R^b;

R^a se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆ fluorado, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo C₃-C₆ fluorado, alcoxilo C₁-C₆ fluorado, hidroxialquilo C₁-C₆,
 10 alcoxil C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, hidroxialcoxilo C₁-C₆, alcoxil C₁-C₆-alcoxilo C₁-C₄, COOH, NR⁴R⁵, CH₂NR⁴R⁵, ONR⁴R⁵, NHC(O)NR⁴R⁵, C(O)NR⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆ fluorado, alquilcarboniloxilo C₁-C₆, alquilcarboniloxilo C₁-C₆ fluorado, alcoxicarbonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ fluorado, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆ fluorado, alquilsulfonylo C₁-C₆ fluorado, fenilsulfonylo, fenilo, fenoxilo, benciloxilo y un radical heterocíclico de 3 a 7 miembros, en los que los cinco últimos radicales mencionados pueden llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de halógeno, ciano, OH, oxo, CN y los radicales R^a,

R^b se selecciona, independientemente entre sí, de halógeno, ciano, nitro, OH, metilo, metoxilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo, el radical R^a y un radical R^b, si están presentes y unidos a dos átomos de carbono de fenilo adyacentes, pueden formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 ó 6 miembros que se condensa con el anillo fenilo y que no está sustituido o que puede llevar 1, 2 ó 3 radicales seleccionados de halógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo C₃-C₆ fluorado, alcoxilo C₁-C₆ fluorado, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxil C₁-C₄-alquilo C₂-C₄, hidroxialcoxilo C₁-C₆, alcoxil C₁-C₄-alcoxilo C₂-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, dialquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆ fluorado, alquilcarboniloxilo C₁-C₆, alquilcarboniloxilo C₁-C₆ fluorado, alcoxicarbonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ fluorado, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonylo C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆ fluorado y alquilsulfonylo C₁-C₆ fluorado;

X es N o CH;

E es CR⁶R⁷;

30 R¹ es alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, cicloalquilmetilo C₃-C₄, alqueno C₃-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, cicloalquilo C₃-C₄ fluorado, cicloalquilmetilo C₃-C₄ fluorado, alqueno C₃-C₄ fluorado, formilo o alquilcarbonilo C₁-C₃;

R^{1a} es H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, cicloalquilmetilo C₃-C₄, alqueno C₃-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, cicloalquilo C₃-C₄ fluorado, cicloalquilmetilo C₃-C₄ fluorado, alqueno C₃-C₄ fluorado, o R^{1a} y R² juntos son (CH₂)_n con n siendo 2, 3 ó 4, o R^{1a} y R^{2a} juntos son (CH₂)_n con n siendo 2, 3 ó 4;

35 R² y R^{2a} son independientemente entre sí H, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ fluorado o R^{2a} y R² juntos son (CH₂)_m con m siendo 2, 3, 4 ó 5;

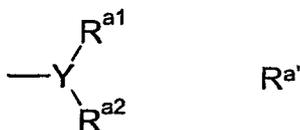
R⁴, R⁵ independientemente entre sí se seleccionan de H, alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃ fluorado;

R⁶, R⁷ independientemente entre sí se seleccionan de H, flúor, alquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₄ fluorado o juntos forman un resto (CH₂)_p con p siendo 2, 3, 4 ó 5;

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

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que Ar es fenilo o un radical heteroaromático unido a C de 5 ó 6 miembros aromático, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales, independientemente entre sí, seleccionados de O, S y N, como miembros del anillo, en los que Ar lleva un radical R^a que se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₂-C₆, alquilo C₂-C₆ fluorado, cicloalquilo C₃-C₆ fluorado, alcoxilo C₂-C₆ fluorado, NR⁴R⁵, 1-aziridinilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, en los que los últimos cuatro radicales mencionados pueden estar fluorados, un grupo fenilo y un radical heteroaromático unido a C de 5 ó 6 miembros, aromático, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales, independientemente entre sí, seleccionados de O, S y N, en los que los últimos dos radicales mencionados pueden llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de halógeno y los radicales R^a, y en los que Ar puede llevar 1 ó 2 radicales adicionales R^b, que son independientemente entre sí, seleccionados de halógeno, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxilo y trifluorometoxilo; y en los que R⁴, R⁵ se seleccionan, independientemente entre sí, de H, alquilo C₁-C₃ y alquilo C₁-C₃ fluorado,

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que Ar lleva un radical R^a de fórmula R^a



en la que

Y es N, CH o CF,

R^{a1} y R^{a2} se seleccionan independientemente entre sí de alquilo C₁-C₂, alcoxilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂ fluorado, con la condición de que Y es CH o CF uno de los radicales R^{a1} o R^{a2} también puede ser hidrógeno o flúor, o

R^{a1} y R^{a2} juntos forman un radical (CH₂)_m en el que 1 ó 2 de los átomos de hidrógeno puede estar reemplazado por flúor, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₂ o alcoxilo C₁-C₂, en los que un resto CH₂ puede estar reemplazada por O, S, S=O, SO₂ o N-R^c, siendo R^c hidrógeno o alquilo C₁-C₂ y

en los que m es 2, 3, 4, 5 ó 6.

4. Compuestos según la reivindicación 3, en los que el radical R^a se selecciona de isopropilo, (R)-1-fluoroetilo, (S)-1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, (R)-1-fluoropropilo, (S)-1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1,1-difluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, (R)-2-fluoro-1-metiletilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 1-fluorociclopropilo y 2-fluorociclopropilo.

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

6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3, en los que el radical R^a lleva 1, 2, 3 ó 4 átomos de flúor.

7. Compuestos según la reivindicación 1, en los que Ar lleva un radical R^a, que se selecciona de CHF₂, CH₂F, OCHF₂ y OCH₂F.

8. Compuestos según la reivindicación 1, en los que Ar lleva un radical R^a, que se selecciona de radicales heteroaromáticos de 5 ó 6 miembros que tienen como miembros del anillo 1 heteroátomo seleccionado de O, S y N y que puede tener además 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, y en los que el radical heteroaromático de 5 ó 6 miembros puede llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo C₃-C₆ fluorado, alcoxilo C₁-C₆ fluorado, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₄-alquilo C₂-C₄, hidroxialcoxilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄-alcoxilo C₂-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, dialquilaminocarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilamino C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆ fluorado, alquilcarboniloxilo C₁-C₆, alquilcarboniloxilo C₁-C₆ fluorado, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ fluorado, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆ fluorado y alquilsulfonilo C₁-C₆ fluorado.
9. Compuestos según la reivindicación 8, en los que Ar lleva un radical heteroaromático R^a, que se selecciona de furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo y tetrazolilo, en los que el radical heteroaromático puede estar no sustituido o puede llevar de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado y alcoxilo C₁-C₄ fluorado.
10. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que Ar es fenilo.
11. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que Ar es fenilo que lleva un radical R^a en la posición 4 del anillo fenilo.
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X es CH.
13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que X es N.
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ es n-propilo, alquilo C₂-C₃ fluorado o 1-propen-3-ilo.
15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^{1a} es hidrógeno.
16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^{2a} es hidrógeno.
17. Compuesto según la reivindicación 16, en el que tanto R^{2a} como R² son hidrógeno.
18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que uno de los radicales R^{2a} y R² es hidrógeno mientras que el otro es metilo.
19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^{1a} es n-propilo o 1-propen-3-ilo.
20. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R² es hidrógeno y R^{2a} y R^{1a} juntos son (CH₂)_n con n siendo 3 ó 4.
21. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, opcionalmente junto con al menos un portador o sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.
22. Uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno médico susceptible al tratamiento con un ligando del receptor de dopamina D3.
23. Uso según la reivindicación 22, en el que el trastorno médico es una enfermedad del sistema nervioso central.