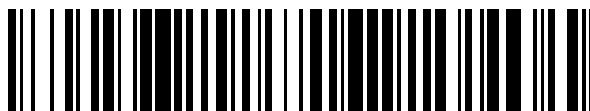


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 178**

51 Int. Cl.:

C07D 311/04 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01)
C07C 211/19 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2005 E 05800649 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 1812416**

54 Título: **Compuestos aromáticos sustituidos con arilsulfonilmetilo o arilsulfonamida adecuados para tratar trastornos que responden a la modulación del receptor de dopamina D₃**

30 Prioridad:

14.10.2004 US 618776 P
26.08.2005 US 711942 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.12.2013

73 Titular/es:

ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG
(100.0%)
Max-Planck-Ring 2a
65205 Wiesbaden, DE

72 Inventor/es:

DRESCHER, KARLA;
HAUPT, ANDREAS;
UNGER, LILIANE;
TURNER, SEAN, C.;
BRAJE, WILFRIED;
GRANDEL, ROLAND y
HENRY, CHRISTOPHE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 436 178 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 aromáticos sustituidos con arilsulfonilmetilo o arilsulfonamida 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 aromáticos sustituidos con arilsulfonilmetilo y arilsulfonamida novedosos. Los compuestos poseen 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, *inter alia*. Un gran número de sustancias ejercen su efecto por medio de estos receptores. Uno de ellas es la dopamina. Existen descubrimientos confirmados con respecto a la presencia de dopamina y su función fisiológica como un neurotransmisor. Trastornos en el sistema transmisor dopaminérgico resultan en enfermedades del sistema nervioso central que incluyen, por ejemplo, esquizofrenia, depresión y enfermedad de Parkinson. Estas enfermedades, y otras, son tratadas con fármacos que interactúan con los receptores de dopamina.

15 Hasta 1990, dos subtipos del receptor de dopamina han sido claramente definidos farmacológicamente, a saber los receptores D₁ y D₂. Más recientemente, se encontró un tercer subtipo, a saber el receptor D₃ que parece mediar algunos efectos de antipsicóticos y antiparkinsonianos (J.C. Schwartz et al., *The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics*, en *Novel Antipsychotic Drugs*, H. Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New 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 Antipsychotic 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 están ampliamente distribuidos, los receptores D₃ parecen ser regioselectivamente expresados. Así, estos receptores se encuentran preferentemente 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, como la amígdala. Debido a esta expresión comparativamente regioselectiva, los receptores D₃ son considerados como 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)).

25 La WO 97/45403 describe compuestos de 6-aminotetralina *inter alia* que tienen una afinidad para el receptor de dopamina D₃. Algunos de estos compuestos poseen una cierta selectividad para el receptor de dopamina D₃ en comparación con su afinidad para el receptor D₂. Han sido propuestos por lo tanto como adecuados para tratar enfermedades del sistema nervioso central. Desafortunadamente su afinidad y selectividad hacia el receptor D₃ es solamente moderada o su perfil farmacológico no son satisfactorias. Por consiguiente existe una necesidad actual para proporcionar nuevos compuestos, los cuales ya sea tengan una alta afinidad y una selectividad mejorada. Los compuestos deben también tener buen perfil farmacológico, por ejemplo, una proporción plasmática cerebral alta, una biodisponibilidad alta, buena estabilidad metabólica, o una inhibición disminuida de la respiración mitocondrial.

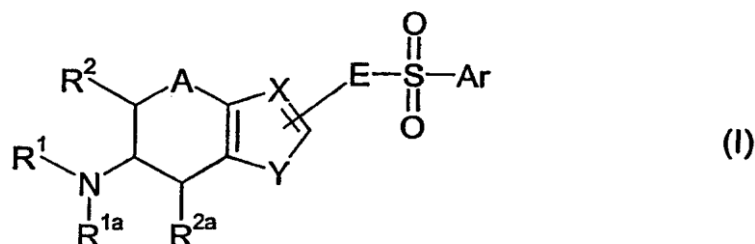
30 D. Cussac et al., *European Journal of Pharmacology* 394 (2000) 47-50, describe que el compuesto GR 218,231 (2(R,S)-(di-n-propilamino)-6-(4-metoxifenilsulfonilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro naftaleno) presenta una alta afinidad para el receptor de dopamina D₃ de rata clonado y para los receptores D₃ en el tubérculo olfativo de rata.

35 WO 03/013507 describe un método para prevenir el desarrollo de síntomas psicóticos que comprende administrar a un sujeto humano no psicótico que tiene un riesgo alto de desarrollar psicosis un antagonista del receptor de dopamina D₃. Se dice que un antagonista de dopamina D₃ adecuado es el compuesto GR 218,213.

Resumen de la Invención

La invención está basada 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 aromáticos sustituidos con arilsulfonilmetilo y por compuestos aromáticos sustituidos con arilsulfonamida, de la fórmula I

50



en donde

5 Ar es un fenilo o un radical heteroaromático aromático ligado con C de 5 ó 6 miembros, en donde Ar puede llevar 1 radical R^a y en donde Ar puede llevar 1 ó 2 radicales R^b adicionales;

10 R^a se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alqueno de C₂-C₆ fluorado, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo de C₃-C₆ fluorado, alcoxi de C₁-C₆ fluorado, hidroxialquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₄, hidroxialcoxi de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₄, COOH, NR⁴R⁵, CH₂NR⁴R⁵, ONR⁴R⁵, NHC(O)NR⁴R⁵, C(O)NR⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵, alquilcarbonilo de C₁-C₆, alquilcarbonilo de C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilamino de C₁-C₆, alquilcarbonilamino de C₁-C₆ fluorado, alquilcarboniloxi de C₁-C₆, alquilcarboniloxi de C₁-C₆ fluorado, alcoxycarbonilo de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆ fluorado, alquilsulfino de C₁-C₆, alquilsulfino de C₁-C₆ fluorado, alquilsulfonilo de C₁-C₆ fluorado, fenilsulfonilo, fenilo, fenoxi, benciloxi y un radical heterocíclico de 3 a 7 miembros, en donde 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 es, independientemente entre sí, seleccionado de halógeno, ciano, nitro, OH, metilo, metoxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

20 el radical R^a y un radical R^b, si está presente y unido a dos átomos de carbono de fenilo adyacentes, pueden formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 ó 6 miembros que se fusiona al anillo fenilo y que no está sustituido o que puede llevar 1, 2 ó 3 radicales seleccionados de halógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo de C₃-C₆ fluorado, alcoxi de C₁-C₆ fluorado, hidroxialquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄, hidroxialcoxi de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, alquilcarbonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, di-alquilamino de C₁-C₆, alquilaminocarbonilo de C₁-C₆, di-alquilaminocarbonilo de C₁-C₆, alquilcarbonilo de C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilamino de C₁-C₆, alquilcarbonilamino de C₁-C₆ fluorado, alquilcarboniloxi de C₁-C₆, alquilcarboniloxi de C₁-C₆ fluorado, alcoxycarbonilo de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆ fluorado, alquilsulfino de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilsulfino de C₁-C₆ fluorado y alquilsulfonilo de C₁-C₆ fluorado;

25 con la condición de que si Ar es fenilo, R^{2a} es hidrógeno y R^{2b} es hidrógeno y A es CH₂, Ar lleva 1 radical R^a que es diferente de metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi, y opcionalmente 1 ó 2 radicales R^b;

30 X es N o CH;

Y es O, S, -CH=N-, -CH=CH- o -N=CH-;

A es CH₂, O o S;

E es CR⁸R⁷ o NR³;

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

R^{1a} es H o R^{1a} y R² juntos son (CH₂)_n con n que es 2 ó 3, o R^{1a} y R^{2a} juntos son (CH₂)_n con n siendo 2 ó 3;

R² y R^{2a} cada uno independientemente son H, CH₃, CH₂F, CHF₂ o CF₃,

R³ es H o alquilo de C₁-C₄;

40 R⁴, R⁵ independientemente entre sí se seleccionan de H, alquilo de C₁-C₂, alcoxi de C₁-C₂ y alquilo de C₁-C₂ fluorado; y

R⁶, R⁷ independientemente entre sí se seleccionan de H, alquilo de C₁-C₂ y alquilo de C₁-C₂ fluorado, en particular hidrógeno;

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

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

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

10 La presente invención también se refiere a un método para tratar trastornos los cuales responden para influenciar por antagonistas del receptor de dopamina D₃ o agonistas de dopamina D₃, el método que comprende administrar una cantidad efectiva de al menos un compuesto aromático de la fórmula I y/o al menos una sal de adición de ácido fisiológicamente tolerada de I a un sujeto que necesita del mismo.

Descripción Detallada de la Invención

15 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 WO 00/67847).

20 De acuerdo con 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. Si los compuestos de la fórmula I de una constitución dada pueden existir en disposiciones espaciales diferentes, por ejemplo, si poseen 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, de preferencia, sin embargo, los enantiómeros respectivos esencialmente puros, diastereómeros y tautómeros de los compuestos de fórmula I y/o de sus sales.

25 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 de C₁-C₄, como ácido metanosulfónico, ácidos sulfónicos aromáticos, como ácido benzenosulfónico y ácido toluenosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido adípico y ácido benzoico. Otros ácidos utilizables están descritos en Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in drug research], Volumen 10, páginas 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966.

30 Las porciones orgánicas mencionadas 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 significa en cada caso flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor o cloro.

35 Alquilo de C₁-C₄ (y de igual forma en hidroxialquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₄, alquilcarbonilo de C₁-C₄, alquilcarbonilamino de C₁-C₄, alquilcarboniloxi de C₁-C₄, alquiltio de C₁-C₄, alquilsulfonilo de C₁-C₄, alquilsulfonilo de C₁-C₄, etc.) es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, 2-butilo, iso-butilo o *terc*-butilo.

40 Alquilo de C₁-C₆ (y de igual forma en hidroxialquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₄, alquilcarbonilo de C₁-C₆, alquilcarbonilamino de C₁-C₆, alquilcarboniloxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, etc.) es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos incluyen alquilo de C₁-C₄ como se menciona anteriormente y también pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

45 Alquilo de C₁-C₆ fluorado (y de igual forma en alquilcarbonilo de C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilamino de C₁-C₆ fluorado, alquilcarboniloxi de C₁-C₆ fluorado, alquiltio de C₁-C₆ fluorado, alquilsulfonilo de C₁-C₆ fluorado, alquilsulfonilo de C₁-C₆ fluorado, etc.) es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, en particular 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por un átomo de flúor tal como en fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, (R)-1-fluoroetilo, (S)-1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, (R)-1-fluoropropilo, (S)-1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1,1-difluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, (R)-2-fluoro-1-metiletilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilo, (R)-1-

fluorobutilo, (S)-1-fluorobutilo, 2-fluorobutilo, 3-fluorobutilo, 4-fluorobutilo, 1,1-difluorobutilo, 2,2-difluorobutilo, 3,3-difluorobutilo, 4,4-difluorobutilo, 4,4,4-trifluorobutilo, etc.;

5 Alquilo de 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.

10 Alcoxi de C₁-C₆ (y de igual forma en alcocarbonilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₄ e hidroxialcoxi de C₁-C₆) es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono, los cuales están unidos al resto de la molécula vía un átomo de oxígeno. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, 2-butoxi, iso-butoxi, ter-butoxi, pentiloxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 1-metilpentiloxi, 2-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 4-metilpentiloxi, 1,1-dimetilbutiloxi, 1,2-dimetilbutiloxi, 1,3-dimetilbutiloxi, 2,2-dimetilbutiloxi, 2,3-dimetilbutiloxi, 3,3-dimetilbutiloxi, 1-etilbutiloxi, 2-etilbutiloxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi y 1-etil-2-metilpropoxi.

15 Alcoxi de C₁-C₆ fluorado (y de igual forma en alcocarbonilo de C₁-C₆ fluorado) es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor como en fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, (R)-1-fluoroetoxi, (S)-1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, (R)-1-fluoropropoxi, (S)-1-fluoropropoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 1,1-difluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 3,3-difluoropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, (R)-2-fluoro-1-metiletoxi, (S)-2-fluoro-1-metiletoxi, (R)-2,2-difluoro-1-metiletoxi, (S)-2,2-difluoro-1-metiletoxi, (R)-1,2-difluoro-1-metiletoxi, (S)-1,2-difluoro-1-metiletoxi, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi, 2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetoxi, (R)-1-fluorobutoxi, (S)-1-fluorobutoxi, 2-fluorobutoxi, 3-fluorobutoxi, 4-fluorobutoxi, 1,1-difluorobutoxi, 2,2-difluorobutoxi, 3,3-difluorobutoxi, 4,4-difluorobutoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, etc.

25 Cicloalquilo de C₃-C₆ es un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. El radical cicloalquilo puede ser insustituido o puede llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales alquilo de C₁-C₄, de preferencia un radical metilo. Un radical alquilo se localiza de preferencia en la posición 1 del radical cicloalquilo, como en 1-metilciclopropilo ó 1-metilciclobutilo.

30 Cicloalquilo de C₃-C₆ fluorado es un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son 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, ó 1,2,2-trifluorociclobutilo.

35 Alqueno de C₂-C₆ es un radical hidrocarburo ligeramente insaturado que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, por ejemplo vinilo, alilo (2-propen-1-ilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metalilo (2-metilprop-2-en-1-ilo) y similares. Alqueno de C₃-C₄ 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 ó 2-etilprop-2-en-1-ilo.

40 Alqueno de C₂-C₆ fluorado es un radical hidrocarburo ligeramente insaturado que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son 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.

Hidroxialquilo de C₁-C₆ es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente, en donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por hidroxilo. Los ejemplos comprenden hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-metil-1-hidroxietilo y similares.

45 Hidroxialcoxi de C₁-C₆ es un radical alcoxi que tiene de 1 a 6, de preferencia de 2 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente, en donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por hidroxilo. Los ejemplos comprenden 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-metil-2-hidroxietilo y similares.

50 Alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₄ es un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente, en donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por alcoxi de C₁-C₆. Los 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.

55 Alcoxi de C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₄ es un radical alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono como se define anteriormente, en donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por alcoxi de C₁-C₆. Los ejemplos comprenden metoximetoxi, 2-metoxietoxi, 1-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metoxipropoxi, 1-metil-1-metoxietoxi, etoximetoxi, 2-etoxietoxi, 1-etoxietoxi, 3-etoxipropoxi, 2-etoxipropoxi, 1-metil-1-etoxietoxi y similares.

Alquilcarbonilo de C₁-C₆ es un radical de la fórmula R-C(O)-, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente. Los ejemplos comprenden acetilo, propionilo, n-butinilo, 2-metilpropionilo, pivalilo y similares.

5 Alquilcarbonilamino de C₁-C₆ es un radical de la fórmula R-C(O)-NH-, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente. Los ejemplos comprenden acetamido, propionamido, n-butiramido, 2-metilpropionamido, 2,2-dimetilpropionamido y similares.

Alquilcarbonilo de C₁-C₆ es un radical de la fórmula R-C(O)-O-, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente. Los ejemplos comprenden acetiloxi, propioniloxi, n-butiriloxi, 2-metilpropioniloxi, 2,2-dimetilpropioniloxi y similares.

10 Alquiltio de C₁-C₆ es un radical de la fórmula R-S-, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente. Los ejemplos comprenden metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 3-metilbutiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 1,1-dimetilpropiltio, 1,2-dimetilpropiltio, 1-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 4-metilpentiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 1-etilbutiltio, 2-etilbutiltio, 1,1,2-trimetilpropiltio, 1,2,2-trimetilpropiltio, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo;

15 alquilsulfino de C₁-C₆ es un radical de la fórmula R-S(O)-, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente. Los ejemplos comprenden metilsulfino, etilsulfino, propilsulfino, butilsulfino, pentilsulfino, 1-metilbutilsulfino, 2-metilbutilsulfino, 3-metilbutilsulfino, 2,2-dimetilpropilsulfino, 1-etilpropilsulfino, hexilsulfino, 1,1-dimetilpropilsulfino, 1,2-dimetilpropilsulfino, 1-metilpentilsulfino, 2-metilpentilsulfino, 3-metilpentilsulfino, 4-metilpentilsulfino, 1,1-dimetilbutilsulfino, 1,2-dimetilbutilsulfino, 1,3-dimetilbutilsulfino, 2,2-dimetilbutilsulfino, 2,3-dimetilbutilsulfino, 3,3-dimetilbutilsulfino, 1-etilbutilsulfino, 2-etilbutilsulfino, 1,1,2-trimetilpropilsulfino, 1,2,2-trimetilpropilsulfino, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo;

25 alquilsulfonilo de C₁-C₆ es un radical de la fórmula R-S(O)₂-, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente. Los 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;

35 alquilcarbonilo de C₁-C₆ fluorado es un radical de la fórmula R-C(O)-, en donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente. Los ejemplos comprenden fluoroacetilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo, (R)-1-fluoroetilcarbonilo, (S)-1-fluoroetilcarbonilo, 2-fluoroetilcarbonilo, 1,1-difluoroetilcarbonilo, 2,2-difluoroetilcarbonilo, 2,2,2-trifluoroetilcarbonilo, (R)-1-fluoropropilcarbonilo, (S)-1-fluoropropilcarbonilo, 2-fluoropropilcarbonilo, 3-fluoropropilcarbonilo, 1,1-difluoropropilcarbonilo, 2,2-difluoropropilcarbonilo, 3,3-difluoropropilcarbonilo, 3,3,3-trifluoropropilcarbonilo, (R)-2-fluoro-1-metiletilcarbonilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilcarbonilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilcarbonilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilcarbonilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilcarbonilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilcarbonilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarbonilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarbonilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilcarbonilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilcarbonilo, (R)-1-fluorobutilcarbonilo, (S)-1-fluorobutilcarbonilo, 2-fluorobutilcarbonilo, 3-fluorobutilcarbonilo, 4-fluorobutilcarbonilo, 1,1-difluorobutilcarbonilo, 2,2-difluorobutilcarbonilo, 3,3-difluorobutilcarbonilo, 4,4-difluorobutilcarbonilo, 4,4,4-trifluorobutilcarbonilo, etc.;

45 alquilcarbonilamino de C₁-C₆ fluorado es un radical de la fórmula R-C(O)-NH-, en donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente. Los ejemplos comprenden fluoroacetamido, difluoroacetamido, trifluoroacetamido, (R)-1-fluoroetilcarbonilamino, (S)-1-fluoroetilcarbonilamino, 2-fluoroetilcarbonilamino, 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-trifluoropropilcarbonilamino, (R)-2-fluoro-1-metiletilcarbonilamino, (S)-2-fluoro-1-metiletilcarbonilamino, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilcarbonilamino, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilcarbonilamino, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilcarbonilamino, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilcarbonilamino, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarbonilamino, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarbonilamino, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilcarbonilamino, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilcarbonilamino, (R)-1-fluorobutilcarbonilamino, (S)-1-fluorobutilcarbonilamino, 2-fluorobutilcarbonilamino, 3-fluorobutilcarbonilamino, 4-fluorobutilcarbonilamino, 1,1-difluorobutilcarbonilamino, 2,2-difluorobutilcarbonilamino, 3,3-difluorobutilcarbonilamino, 4,4-difluorobutilcarbonilamino, 4,4,4-trifluorobutilcarbonilamino, etc.,

55 alquilcarbonilo de C₁-C₆ fluorado es un radical de la fórmula R-C(O)-O-, en donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente fluoroacetilo, difluoroacetilo, trifluoroacetilo, (R)-1-fluoroetilcarboniloxi, (S)-1-fluoroetilcarboniloxi, 2-fluoroetilcarboniloxi, 1,1-difluoroetil-carboniloxi,

2,2-difluoroetilcarbonilo, 2,2,2-trifluoroetilcarbonilo, (R)-1-fluoropropilcarbonilo, (S)-1-fluoropropilcarbonilo, 2-fluoropropilcarbonilo, 3-fluoropropilcarbonilo, 1,1-difluoropropilcarbonilo, 2,2-difluoropropilcarbonilo, 3,3-difluoropropilcarbonilo, 3,3,3-trifluoropropilcarbonilo, (R)-2-fluoro-1-metiletilcarbonilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilcarbonilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilcarbonilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilcarbonilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilcarbonilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilcarbonilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarbonilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilcarbonilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilcarbonilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilcarbonilo, (R)-1-fluorobutilcarbonilo, (S)-1-fluorobutilcarbonilo, 2-fluorobutilcarbonilo, 3-fluorobutilcarbonilo, 4-fluorobutilcarbonilo, 1,1-difluorobutilcarbonilo, 2,2-difluorobutilcarbonilo, 3,3-difluoro-butilcarbonilo, 4,4-difluorobutilcarbonilo, 4,4,4-trifluorobutilcarbonilo, etc.;

10 alquiltio de C₁-C₆ fluorado es un radical de la fórmula R-S-, en donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente. Los ejemplos comprenden fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, (R)-1-fluoroetiltio, (S)-1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 1,1-difluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, (R)-1-fluoropropiltio, (S)-1-fluoropropiltio, 2-fluoropropiltio, 3-fluoropropiltio, 1,1-difluoropropiltio, 2,2-difluoropropiltio, 3,3-difluoropropiltio, 3,3,3-trifluoropropiltio, (R)-2-fluoro-1-metiletiltío, (S)-2-fluoro-1-metiletiltío, (R)-2,2-difluoro-1-metiletiltío, (S)-2,2-difluoro-1-metiletiltío, (R)-1,2-difluoro-1-metiletiltío, (S)-1,2-difluoro-1-metiletiltío, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletiltío, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletiltío, 2-fluoro-1-(fluorometil)etiltio, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetiltio, (R)-1-fluorobutiltío, (S)-1-fluorobutiltío, 2-fluorobutiltío, 3-fluorobutiltío, 4-fluorobutiltío, 1,1-difluorobutiltío, 2,2-difluorobutiltío, 3,3-difluorobutiltío, 4,4-difluorobutiltío, 4,4,4-trifluorobutiltío, etc.;

20 alquilsulfínulo de C₁-C₆ fluorado es un radical de la fórmula R-S(O)-, en donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente. Los ejemplos comprenden fluorometilsulfínulo, difluorometilsulfínulo, trifluoro-metilsulfínulo, (R)-1-fluoroetilsulfínulo, (S)-1-fluoroetilsulfínulo, 2-fluoroetilsulfínulo, 1,1-difluoroetilsulfínulo, 2,2-difluoroetilsulfínulo, 2,2,2-trifluoroetilsulfínulo, (R)-1-fluoropropilsulfínulo, (S)-1-fluoropropilsulfínulo, 2-fluoropropilsulfínulo, 3-fluoropropilsulfínulo, 1,1-difluoropropilsulfínulo, 2,2-difluoropropilsulfínulo, 3,3-difluoropropilsulfínulo, 3,3,3-trifluoropropilsulfínulo, (R)-2-fluoro-1-metiletilsulfínulo, (S)-2-fluoro-1-metiletilsulfínulo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilsulfínulo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilsulfínulo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilsulfínulo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilsulfínulo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilsulfínulo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilsulfínulo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilsulfínulo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoro-etilsulfínulo, (R)-1-fluorobutilsulfínulo, (S)-1-fluorobutilsulfínulo, 2-fluorobutilsulfínulo, 3-fluorobutilsulfínulo, 4-fluorobutilsulfínulo, 1,1-difluorobutilsulfínulo, 2,2-difluorobutilsulfínulo, 3,3-difluorobutilsulfínulo, 4,4-difluorobutilsulfínulo, 4,4,4-trifluorobutilsulfínulo, etc.;

30 alquilsulfonilo de C₁-C₆ fluorado es un radical de la fórmula R-S(O)₂-, en donde R es un radical alquilo fluorado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como se define anteriormente. Los ejemplos comprenden fluorometilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluoro-metilsulfonilo, (R)-1-fluoroetilsulfonilo, (S)-1-fluoroetilsulfonilo, 2-fluoroetilsulfonilo, 1,1-difluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, (R)-1-fluoropropilsulfonilo, (S)-1-fluoropropilsulfonilo, 2-fluoropropilsulfonilo, 3-fluoropropilsulfonilo, 1,1-difluoropropilsulfonilo, 2,2-difluoropropilsulfonilo, 3,3-difluoropropilsulfonilo, 3,3,3-trifluoropropilsulfonilo, (R)-2-fluoro-1-metiletilsulfonilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilsulfonilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilsulfonilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilsulfonilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilsulfonilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilsulfonilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilsulfonilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilsulfonilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilsulfonilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoro-etilsulfonilo, (R)-1-fluorobutilsulfonilo, (S)-1-fluorobutilsulfonilo, 2-fluorobutilsulfonilo, 3-fluorobutilsulfonilo, 4-fluorobutilsulfonilo, 1,1-difluorobutilsulfonilo, 2,2-difluoro-butilsulfonilo, 3,3-difluorobutilsulfonilo, 4,4-difluorobutilsulfonilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, etc.

45 Los radicales heterocíclicos de 3 a 7 miembros comprenden radicales heterocíclicos saturados, los cuales en general tienen 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos formadores de anillo (miembros del anillo), radicales heterocíclicos insaturados no aromáticos, los cuales en general tienen 5, 6 ó 7 átomos formadores de anillo y radicales heteroaromáticos, los cuales en general tienen 5, 6 ó 7 átomos formadores de anillo. Los radicales heterocíclicos pueden estar unidos vía un átomo de carbono (unidos a C) o un átomo de nitrógeno (unidos a N). Los radicales heterocíclicos 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 los 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 Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados de 3 a 7 miembros comprenden 1- ó 2-aziridinilo, 1-, 2- ó 3-azetidínulo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, 1-, 2-, 3- ó 4-piperidinilo, 1-, 2- ó 3-morfolínulo, 1-, 2- ó 3-tiomorfolínulo, 1-, 2- ó 3-piperazinilo, 1-, 2- ó 4-oxazolidínulo, 1-, 3- ó 4-isoxazolidínulo, 2-oxiranilo, 2- ó 3-oxetanilo, 2- ó 3-oxolanilo, 2-, 3- ó 4-oxanilo, 1,3-dioxolan-2- ó 4-ilo y similares, que pueden ser insustituídos o que pueden llevar 1, 2 ó 3 de los radicales R^a y/o R^b mencionados anteriormente.

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

Los radicales heteroaromáticos de 5 ó 6 miembros son radicales cíclicos heteroaromáticos, en donde el radical cíclico tiene 5 ó 6 átomos que forman el anillo (miembros del anillo) y en donde 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 vía un átomo de carbono (unidos a C) o un átomo de nitrógeno (unidos a N). Los 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 los 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. Los 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 ser insustituídos o que pueden llevar 1, 2 ó 3 de los radicales R^a y/o R^b mencionados anteriormente.

Una persona experta apreciará que el radical -E-SO₂-Ar está unido a uno de aquellos átomos de carbono de la parte aromática de la porción bicíclica en la fórmula I que lleva un átomo de hidrógeno, sustituyendo así dicho átomo de hidrógeno. De preferencia el radical -E-SO₂Ar no está unido a un átomo de carbono, el cual es adyacente a un átomo de carbono de cabeza de puente. Una persona experta apreciará además que para que Y sea -CH=N- el átomo de carbono está unido al átomo de carbono de cabeza de puente mientras que para que Y sea -N=CH- el átomo de nitrógeno está unido al átomo de carbono.

De preferencia, Ar es fenilo o un radical heteroaromático unido a C aromático de 5 ó 6 miembros, 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 ser insustituídos 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, ó 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. Los radicales Ar particularmente preferidos son 2- ó 3-tienilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 2-, 3- ó 5-tiazolilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, en particular 2-tienilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-piridinilo y más particularmente fenilo que puede ser insustituído o que puede llevar 1, 2 ó 3 de los radicales R^a y/o R^b mencionados anteriormente.

De preferencia el radical Ar aromático lleva un radical R^a y opcionalmente uno o dos radicales R^b adicionales como anteriormente se menciona, R^b es particularmente seleccionado de metilo, metilo fluorado, halógeno, más preferiblemente de flúor o cloro.

Los radicales Ar heteroaromáticos de 5 miembros mencionados anteriormente son de preferencia 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 de preferencia seleccionados de halógeno, en particular flúor o cloro.

El fenilo y los radicales Ar heteroaromáticos de 6 miembros mencionados anteriormente de preferencia 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 de preferencia seleccionados de halógeno, en particular flúor o cloro.

En una modalidad 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 son de preferencia seleccionados de halógeno, en particular de flúor o cloro.

En otra modalidad 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 son de preferencia seleccionados de halógeno, en particular de flúor o cloro.

En una modalidad 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 son de preferencia seleccionados de halógeno, en particular de flúor o cloro.

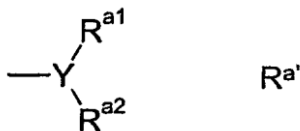
En una modalidad preferida adicional de la invención Ar es 2-tienilo que lleva un radical R^a en la posición 3 del anillo tiofeno y opcionalmente 1 ó 2 radicales adicionales R^b, que son de preferencia seleccionados de halógeno, en particular de flúor o cloro.

De preferencia Ar lleva 1 radical R^a que es diferente de CH₃, OCH₃, CF₃, OCF₃, NH₂, SO₂NH₂, acetamido, alcoxi de C₂-C₆ o acetilo.

En una modalidad preferida Ar lleva 1 radical R^a que se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₂-C₆, alquilo de C₂-C₆ fluorado, cicloalquilo de C₃-C₆ fluorado, alcoxi de C₂-C₆ fluorado, NR⁴R⁵, 1-aziridinilo, azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo o piperidín-1-ilo, en donde los últimos cuatro radicales

mencionados pueden ser 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 donde los últimos dos radicales mencionados pueden llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de halógeno y los radicales R^a, y en donde Ar puede llevar 1 ó 2 radicales adicionales R^b, que son independientemente entre sí, seleccionados de halógeno, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi. En esta modalidad R⁴, R⁵ son, independientemente entre sí, de preferencia seleccionados de H, alquilo de C₁-C₂ y alquilo de C₁-C₂ fluorado. De preferencia uno de los radicales R⁴ o R⁵ es diferente de hidrógeno. Uno de los radicales R⁴ o R⁵ puede también ser alcoxi de C₁-C₂.

En una modalidad muy preferida, el radical Ar de preferencia lleva un radical R^a, que tiene la fórmula R^a



10 en donde

Y es N, CH o CF,

R^{a1} y R^{a2} son independientemente entre sí seleccionados de alquilo de C₁-C₂, alcoxi de C₁-C₂, alquilo de C₁-C₂ fluorado, con la condición de que para que Y sea CH o CF uno de los radicales R^{a1} o R^{a2} puede también ser hidrógeno o flúor, o

R^{a1} y R^{a2} juntos forman un radical (CH₂)_m en donde 1 ó 2 de los átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por flúor, hidroxilo, oxo, alquilo de C₁-C₂ o alcoxi de C₁-C₂, en donde una porción CH₂ puede ser reemplazada por O, S, S=O, SO₂ o N-R^c, siendo R^c hidrógeno o alquilo de C₁-C₂ y en donde m es 2, 3, 4, 5 ó 6;

En particular

20 R^{a1} y R^{a2} son independientemente entre sí seleccionados de alquilo de C₁-C₂, en particular metilo, alquilo de C₁-C₂ fluorado, en particular fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo, con la condición de que para que Y sea CH o CF uno de los radicales R^{a1} o R^{a2} puede también ser hidrógeno o flúor, o

25 R^{a1} y R^{a2} forman un radical (CH₂)_m en donde 1 ó 2 de los átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por flúor y en donde 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 el caso en el que R^{a1} y R^{a2} son diferentes entre sí, el radical de la fórmula R^a mencionado anteriormente puede tener cualquier configuración (R) o (S) con respecto a la porción Y.

30 Los ejemplos para radicales preferidos de la fórmula R^a comprenden isopropilo, (R)-1-fluoroetilo, (S)-1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, (R)-1-fluoropropilo, (S)-1-fluoropropilo, 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-fluoro-1-metiletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 1-fluorociclopropilo, (R)- y (S)-2,2-difluorociclopropilo, (R)- y (S)-2-fluorociclopropilo.

35 Son preferidos también los radicales R^a en donde uno de R^{a1} o R^{a2} es alcoxi de C₁-C₂ y el otro de R^{a1} o R^{a2} se selecciona de H, alquilo de C₁-C₂, en particular metilo, alquilo de C₁-C₂ fluorado, en particular fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. Los ejemplos comprenden N-metoxi-N-metilamino, N-metoxiamino y N-etoxiamino.

40 Los radicales preferidos de la fórmula R^a también comprenden aquellos en donde Y es nitrógeno y en donde R^{a1} y R^{a2} forman un radical (CH₂)_m en donde 1 ó 2 de los átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi u oxo y en donde m es 2, 3, 4 ó 5. Los ejemplos comprenden azetidín-1-ilo, 2-metilazetidín-1-ilo, (S)-2-metilazetidín-1-ilo, (R)-2-metilazetidín-1-ilo, 3-fluoroazetidín-1-ilo, 3-metoxiazetidín-1-ilo, 3-hidroxiazetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, (S)-2-fluoropirrolidín-1-ilo, (R)-2-fluoropirrolidín-1-ilo, 3-fluoropirrolidín-1-ilo, (S)-3-fluoropirrolidín-1-ilo, (R)-3-fluoropirrolidín-1-ilo, 2,2-difluoropirrolidín-1-ilo, 3,3-difluoropirrolidín-1-ilo, 2-metilpirrolidín-1-ilo, (S)-2-metilpirrolidín-1-ilo, (R)-2-metilpirrolidín-1-ilo, 3-metilpirrolidín-1-ilo, (S)-3-metilpirrolidín-1-ilo, (R)-3-metilpirrolidín-1-ilo, 2,2-dimetilpirrolidín-1-ilo, 3,3-dimetilpirrolidín-1-ilo, 2-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, (S)-2-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, (R)-2-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, 3-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, (S)-3-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, (R)-3-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, 2-oxopirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, 2-metilpiperidín-1-ilo, (S)-2-metilpiperidín-1-ilo y (R)-2-metilpiperidín-1-ilo.

50 De igual forma son preferidos los radicales R^a, en donde R^{a1} y R^{a2} juntos forman un radical (CH₂)_m en donde 1 ó 2 de los átomos de hidrógeno puede reemplazarse por flúor, hidroxilo, oxo, alquilo de C₁-C₂ o alcoxi de C₁-

C₂, en donde una porción CH₂ es reemplazada por O, S, S=O, SO₂ o N-R^c, siendo R^c hidrógeno o alquilo de C₁-C₂ y en donde m es 2, 3, 4, 5 ó 6. Los 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.

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

En una modalidad 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 donde el radical heteroaromático de 5 ó 6 miembros pueden llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo de C₃-C₆ fluorado, alcoxi de C₁-C₆ fluorado, hidroxialquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄, hidroxialcoxi de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, alquilcarbonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, di-alquilamino de C₁-C₆, alquilaminocarbonilo de C₁-C₆, di-alquilaminocarbonilo de C₁-C₆, alquilcarbonilo de C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilamino de C₁-C₆, alquilcarbonilamino de C₁-C₆ fluorado, alquilcarboniloxi de C₁-C₆, alquilcarboniloxi de C₁-C₆ fluorado, alcoxycarbonilo de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆ fluorado, alquilsulfino de C₁-C₆, alquilsulfino de C₁-C₆, alquilsulfino de C₁-C₆ fluorado y alquilsulfonilo de C₁-C₆ fluorado. Entre estos radicales R^a, se da preferencia a los radicales seleccionados de 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, 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, donde el radical heteroaromático puede ser insustituido o puede llevar 1 a 3 sustituyentes como se dieron anteriormente. los sustituyentes preferidos en R^a heteroaromático se seleccionan de halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄ fluorado y alcoxi de C₁-C₄ fluorado.

En una modalidad preferida adicional Ar lleva 1 radical R^a que se selecciona del grupo que consiste en CHF₂, CH₂F, OCHF₂ y OCH₂F, con OCHF₂ siendo preferido. En esta modalidad Ar puede también llevar 1 ó 2 radicales R^b adicionales, que son independientemente entre sí, seleccionados de halógeno, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi. De preferencia Ar no lleva radicales R^b adicionales. En esta modalidad Ar es de preferencia fenilo que lleva 1 radical R^a que se selecciona del grupo que consiste en CHF₂, CH₂F, OCHF₂ y OCH₂F, con OCHF₂ siendo preferido. En esta modalidad Ar es de preferencia fenilo, que lleva R^a en la posición 4 con respecto al grupo SO₂.

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

En otra modalidad de la invención, Ar es fenilo, que lleva 1 radical R^a y al menos un radical R^b y en donde 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 fusiona al anillo fenilo y que es insustituido o que puede llevar 1, 2 ó 3 radicales como se dieron anteriormente. Los ejemplos de un anillo fenilo fusionado a un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado, comprenden indenilo, indanilo, naftilo, tetralina, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxatiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazinilo, dihidrobenzoxazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, cloromenilo, cromanilo, y similares, que pueden ser insustituidos o que pueden llevar 1, 2 ó 3 de los radicales mencionados anteriormente. Los sustituyentes preferidos para el anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado fusionado al anillo fenilo, se seleccionan de halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄ fluorado y alcoxi de C₁-C₄ fluorado.

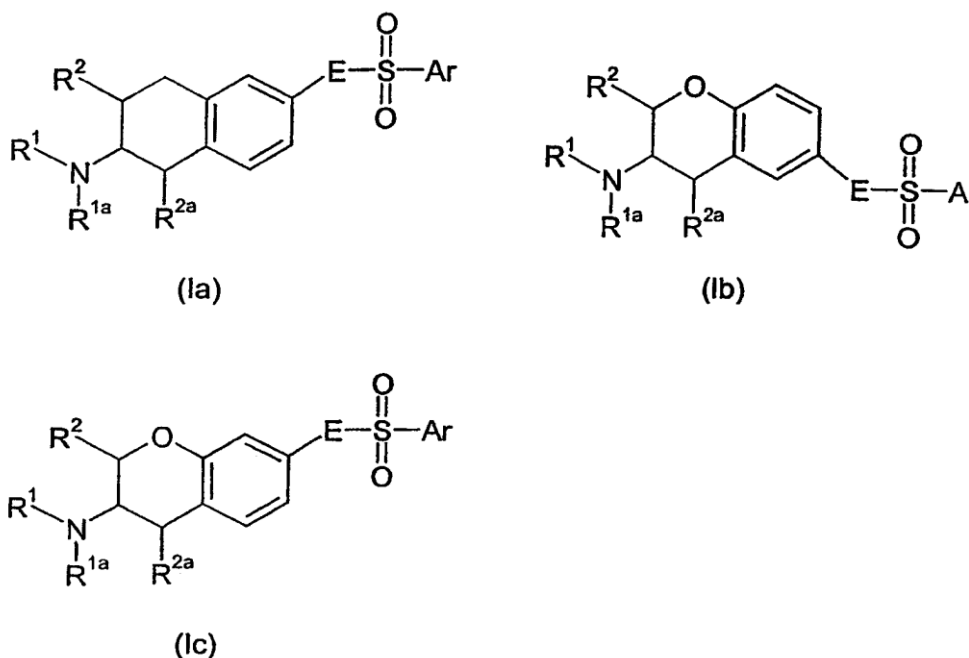
5 El radical R^1 es de preferencia alquilo de C_2-C_4 , cicloalquilo de C_3-C_4 , cicloalquilmetilo de C_3-C_4 , alqueno de C_3-C_4 , alquilo de C_1-C_4 fluorado, cicloalquilo de C_3-C_4 fluorado, cicloalquilmetilo de C_3-C_4 fluorado, alqueno de C_3-C_4 fluorado, formilo o alquilcarbonilo de C_1-C_3 , en particular alquilo de C_2-C_4 , cicloalquilo de C_3-C_4 , alqueno de C_3-C_4 , alquilo de C_1-C_4 fluorado, cicloalquilo de C_3-C_4 fluorado, más preferiblemente n-propilo, alquilo de C_2-C_3 lineal fluorado ó 1-propen-3-ilo, en particular n-propilo ó 1-propen-3-ilo.

De preferencia, la porción E es $N-R^3$, en donde R^3 es como se definió anteriormente. R^3 es en particular H o metilo y H el más preferido.

10 Una modalidad preferida de la invención se refiere a compuestos, en donde R^{1a} es hidrógeno y R^2 y R^{2a} tienen los significados dados anteriormente. En particular R^2 y/o R^{2a} es (son) también hidrógeno. Para R^2 o R^{2a} siendo diferentes de hidrógeno los radicales R^2 (o R^{2a}) y NR^1R^{1a} pueden estar localizados en cis- o trans.

Otra modalidad preferida de la invención se refiere a compuestos, en donde R^{1a} y R^2 o R^{1a} y R^{2a} juntos forman una porción $(CH_2)_n$, en donde n es como se definió anteriormente y en particular 2 ó 3. De esta forma se forma un anillo fusionado, que puede ser trans-fusionado o cis-fusionado.

15 Una modalidad de la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde X es CH. En esta modalidad Y es de preferencia $-CH=N-$, $-CH=CH-$ o $-N=CH-$ y en particular $-CH=CH-$. En particular esta modalidad se refiere a compuestos de las fórmulas generales Ia, Ib y Ic,



20 en donde R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^3 , E y Ar tienen los significados dados anteriormente y a las sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de estos compuestos. Las preferencias dadas anteriormente para R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^3 , E y Ar se aplican naturalmente a las fórmulas Ia, Ib y Ic.

Las modalidades preferidas de los compuestos Ia, Ib y Ic son compuestos en donde R^2 y R^{2a} son hidrógeno. Estos compuestos son también referidos como compuestos Iaa, Iba y Ica.

Otras modalidades preferidas de compuestos Ia son aquellos, en donde R^{2a} es hidrógeno y R^{1a} junto con R^2 es 1,3-propandiilo. Estos compuestos son también referidos como compuestos Iab.

25 Las modalidades preferidas adicionales de compuestos Ia son aquellos, en donde R^2 es hidrógeno y R^{1a} junto con R^{2a} es 1,3-propandiilo. Estos compuestos son también referidos como compuestos Iac.

Más preferidos son compuestos Iaa y las sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de Iaa. En la fórmula Iaa, Ar es de preferencia fenilo que lleva un radical R^a en la posición 4 del anillo fenilo. Entre estos, son preferidos los compuestos Iaa, en donde R^a es un radical R^a como se definió anteriormente. De igual forma son preferidos los compuestos Iaa, en donde Ar es fenilo que lleva un radical R^a en la posición 4, siendo el radical R^a seleccionado de CHF_2 , CH_2F , $OCHF_2$ y OCH_2F , con $OCHF_2$ siendo preferido. En los compuestos Iaa, R^1 es de preferencia alquilo de C_2-C_4 , cicloalquilo de C_3-C_4 , cicloalquilmetilo de C_3-C_4 , alqueno de C_3-C_4 , alquilo de C_1-C_4 fluorado, cicloalquilo de C_3-C_4 fluorado, cicloalquilmetilo de C_3-C_4 fluorado, alqueno de C_3-C_4 fluorado, formilo o alquilcarbonilo de C_1-C_3 , en particular alquilo de C_2-C_4 , cicloalquilo de C_3-C_4 , alqueno de C_3-C_4 , alquilo de C_1-C_4 fluorado, cicloalquilo de C_3-C_4 fluorado, de más preferencia n-propilo, alquilo de C_2-C_3 lineal fluorado ó 1-propen-3-

30

35

ilo, en particular n-propilo ó 1-propen-3-ilo. Un ejemplo muy preferido de compuestos laa es el compuesto laa, en donde R^1 es n-propilo y Ar es 4-difluorometoxifenilo. Por lo tanto, una modalidad muy preferida de la invención se refiere a compuestos de la fórmula laa, en donde R^1 es n-propilo y Ar es 4-difluorometoxifenilo y a las sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de los mismos, incluye los estereoisómeros S y R y mezclas de estereoisómeros S y R de los mismos.

En los compuestos la, lb y lc y de igual forma en los compuestos laa, lba y lca, el átomo de carbono al cual está unido el radical $R^1R^{1a}N$, puede tener la configuración S o R. La invención incluye los estereoisómeros S y R puros y mezclas de los estereoisómeros S y R.

Los ejemplos para los compuestos preferidos laa, lab, lac, lba y lca se dan en las siguientes tablas A-1, A-2, A-3, A-4 y A-5.

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

Tabla A-2: Compuestos de la fórmula lba, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, en donde R^{1a} es H y Ar y R^1 tienen el significado dado en una fila de la tabla A.

Tabla A-3: Compuestos de la fórmula lca, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas, en donde R^{1a} es H y Ar y R^1 tienen el significado dado en una fila de la tabla A.

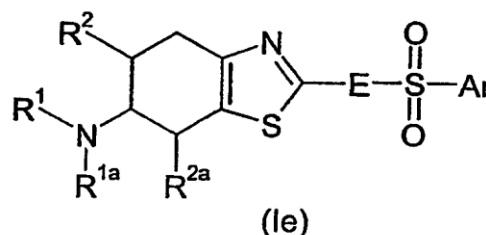
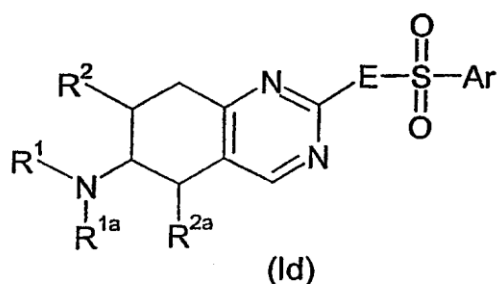
Tabla A-4:

Compuestos de la fórmula lab, en donde Ar y R^1 tienen el significado dado en una fila de la tabla A, en donde R^2 y NR^1R^2 son mutuamente trans, incluyendo los isómeros S/R puros, los isómeros R/S puros y las mezclas racémicas.

Tabla A-5:

Compuestos de la fórmula lab, en donde Ar y R^1 tienen el significado dado en una fila de la tabla A, en donde R^{2a} y NR^1R^2 son mutuamente trans, incluyendo los isómeros S/R puros, los isómeros R/S puros y las mezclas racémicas.

Otra modalidad de la invención, se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde X es N. En esta modalidad Y es de preferencia S, $-CH=N-$ o $-CH=CH-$ y en particular S o $-CH=N-$. En particular esta modalidad se refiere a compuestos de las fórmulas generales lc y ld,



en donde R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^3 , E y Ar tienen los significados dados anteriormente. Las preferencias dadas anteriormente para R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^3 , E y Ar se aplican naturalmente a las fórmulas ld y le. Las modalidades preferidas de los compuestos ld y le son compuestos en donde R^2 y R^{2a} son hidrógeno. Estos compuestos son también referidos como compuestos lda y lea.

Ejemplos para compuestos preferidos lda y lea se dan en las siguientes tablas A-6 y A-7.

Tabla A-6:

Compuestos de la fórmula laa, en donde Ar y R^1 tienen el significado dado en una fila de la tabla A, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas.

Tabla A-7:

Compuestos de la fórmula lba, en donde Ar y R^1 tienen el significado dado en una fila de la tabla A, incluyendo los isómeros S puros, los isómeros R puros y las mezclas racémicas.

Tabla A:

No.	R ¹	Ar
1.	propilo	4-etilfenilo
2.	propilo	4-propilfenilo
3.	propilo	4-isopropilfenilo
4.	propilo	4-sec-butilfenilo
5.	propilo	4-isobutilfenilo
6.	propilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
7.	propilo	4-vinilfenilo
8.	propilo	4-isopropenilfenilo
9.	propilo	4-(fluorometil)fenilo
10.	propilo	3-(fluorometil)fenilo
11.	propilo	2-(fluorometil)fenilo
12.	propilo	4-(difluorometil)fenilo
13.	propilo	3-(difluorometil)fenilo
14.	propilo	2-(difluorometil)fenilo
15.	propilo	4-(trifluorometil)fenilo
16.	propilo	3-(trifluorometil)fenilo
17.	propilo	2-(trifluorometil)fenilo
18.	propilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
19.	propilo	4-((S)-fluoroetil)-fenilo
20.	propilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
21.	propilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
22.	propilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
23.	propilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
24.	propilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
25.	propilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
26.	propilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
27.	propilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
28.	propilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
29.	propilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
30.	propilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
31.	propilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
32.	propilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
33.	propilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
34.	propilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
35.	propilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
36.	propilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
37.	propilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
38.	propilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
39.	propilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
40.	propilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
41.	propilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
42.	propilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
43.	propilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
44.	propilo	4-etoxifenilo
45.	propilo	4-propoxifenilo
46.	propilo	4-isopropoxifenilo
47.	propilo	4-butoxifenilo
48.	propilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
49.	propilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
50.	propilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
51.	propilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
52.	propilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
53.	propilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
54.	propilo	4-ciclopropilfenilo
55.	propilo	4-ciclobutilfenilo
56.	propilo	4-ciclopentilfenilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
57.	propilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
58.	propilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
59.	propilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
60.	propilo	4-(1-idroxi-1-metiletil)-fenilo
61.	propilo	4-(2-idroxi-2-metilpropil)-fenilo
62.	propilo	4-acetilfenilo
63.	propilo	4-carboxifenilo
64.	propilo	4-(O-bencil)-fenilo
65.	propilo	4-(2-metoxietoksi)-fenilo
66.	propilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
67.	propilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
68.	propilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
69.	propilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
70.	propilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
71.	propilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
72.	propilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
73.	propilo	4-(N-metoksi-N-metil-amino)-fenilo
74.	propilo	4-(metoxiamino)-fenilo
75.	propilo	4-(etoxiamino)-fenilo
76.	propilo	4-(N-metilaminoossi)-fenilo
77.	propilo	4-(N,N-dimetilaminoossi)-fenilo
78.	propilo	4-(azetidid-1-il)-fenilo
79.	propilo	4-(2-metilazetidid-1-il)-fenilo
80.	propilo	4-((S)-2-metilazetidid-1-il)-fenilo
81.	propilo	4-((R)-2-metilazetidid-1-il)-fenilo
82.	propilo	4-(3-fluoroazetidid-1-il)-fenilo
83.	propilo	4-(3-metoxiazetidid-1-il)-fenilo
84.	propilo	4-(3-idroxiiazetidid-1-il)-fenilo
85.	propilo	4-(pirrolidid-1-il)-fenilo
86.	propilo	4-(pirrolidid-2-il)-fenilo
87.	propilo	4-((S)-pirrolidid-2-il)-fenilo
88.	propilo	4-((R)-pirrolidid-2-il)-fenilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
89.	propilo	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
90.	propilo	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
91.	propilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
92.	propilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
93.	propilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
94.	propilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
95.	propilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
96.	propilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
97.	propilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
98.	propilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
99.	propilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
100.	propilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
101.	propilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
102.	propilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
103.	propilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
104.	propilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
105.	propilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
106.	propilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
107.	propilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
108.	propilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
109.	propilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
110.	propilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
111.	propilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
112.	propilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
113.	propilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
114.	propilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
115.	propilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
116.	propilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
117.	propilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
118.	propilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
119.	propilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
120.	propilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
121.	propilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
122.	propilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
123.	propilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
124.	propilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
125.	propilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
126.	propilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
127.	propilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
128.	propilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
129.	propilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
130.	propilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
131.	propilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
132.	propilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
133.	propilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
134.	propilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
135.	propilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
136.	propilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
137.	propilo	4-(furan-2-il)-fenilo
138.	propilo	4-(furan-3-il)-fenilo
139.	propilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
140.	propilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
141.	propilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
142.	propilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
143.	propilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
144.	propilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
145.	propilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
146.	propilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
147.	propilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
148.	propilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
149.	propilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
150.	propilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
151.	propilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
152.	propilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
153.	propilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
154.	propilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
155.	propilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
156.	propilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
157.	propilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
158.	propilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
159.	propilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
160.	propilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
161.	propilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
162.	propilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
163.	propilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
164.	propilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
165.	propilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
166.	propilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
167.	propilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
168.	propilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
169.	propilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
170.	propilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
171.	propilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
172.	propilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
173.	propilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
174.	propilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
175.	propilo	4-furazan-3-il-fenilo
176.	propilo	4-(pirido-2-il)-fenilo
177.	propilo	4-(pirido-3-il)-fenilo
178.	propilo	4-(pirido-4-il)-fenilo
179.	propilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
180.	propilo	4-(piridimidin-4-il)-fenilo
181.	propilo	4-(piridimidin-5-il)-fenilo
182.	propilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
183.	propilo	2-clorotiofen-5-ilo
184.	propilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
185.	propilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
186.	propilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
187.	propilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
188.	propilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
189.	propilo	2-(5-trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
190.	propilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
191.	propilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
192.	propilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
193.	propilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
194.	propilo	tiazol-2-ilo
195.	propilo	4-metiltiazol-2-ilo
196.	propilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
197.	propilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
198.	propilo	5-metiltiazol-2-ilo
199.	propilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
200.	propilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
201.	propilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
202.	propilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
203.	propilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
204.	propilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
205.	propilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
206.	propilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
207.	propilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
208.	propilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
209.	propilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
210.	propilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
211.	propilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
212.	propilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
213.	propilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
214.	propilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
215.	propilo	3-bromo-2-cloropirido-5-ilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
216.	propilo	2-(4-morfolino)-pirido-5-ilo
217.	propilo	2-fenoxipirido-5-ilo
218.	propilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
219.	propilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
220.	propilo	8-quinolilo
221.	propilo	5-isoquinolilo
222.	propilo	2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
223.	propilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
224.	propilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
225.	propilo	benzotiazol-6-ilo
226.	propilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
227.	propilo	5-clorobenzo[1,2,5]oxadiazolilo
228.	propilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
229.	propilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
230.	etilo	4-propilfenilo
231.	etilo	4-etilfenilo
232.	etilo	4-isopropilfenilo
233.	etilo	4-sec-butilfenilo
234.	etilo	4-isobutilfenilo
235.	etilo	4-(1,1-dimetilpropilo)-fenilo
236.	etilo	4-vinilfenilo
237.	etilo	4-isopropenilfenilo
238.	etilo	4-(fluorometil)fenilo
239.	etilo	3-(fluorometil)fenilo
240.	etilo	2-(fluorometil)fenilo
241.	etilo	4-(difluorometil)fenilo
242.	etilo	3-(difluorometil)fenilo
243.	etilo	2-(difluorometil)fenilo
244.	etilo	4-(trifluorometil)fenilo
245.	etilo	3-(trifluorometil)fenilo
246.	etilo	2-(trifluorometil)fenilo
247.	etilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
248.	etilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
249.	etilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
250.	etilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
251.	etilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
252.	etilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
253.	etilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
254.	etilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
255.	etilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
256.	etilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
257.	etilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
258.	etilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
259.	etilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
260.	etilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
261.	etilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
262.	etilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
263.	etilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
264.	etilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
265.	etilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
266.	etilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
267.	etilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
268.	etilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
269.	etilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
270.	etilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
271.	etilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
272.	etilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
273.	etilo	4-etoxifenilo
274.	etilo	4-propoxifenilo
275.	etilo	4-isopropoxifenilo
276.	etilo	4-butoxifenilo
277.	etilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
278.	etilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
279.	etilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo

No.	R ¹	Ar
280.	etilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
281.	etilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
282.	etilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
283.	etilo	4-ciclopropilfenilo
284.	etilo	4-ciclobutilfenilo
285.	etilo	4-ciclopentilfenilo
286.	etilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
287.	etilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
288.	etilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
289.	etilo	4-(1-idroxi-1-metiletil)-fenilo
290.	etilo	4-(2-idroxi-2-metilpropil)-fenilo
291.	etilo	4-acetilfenilo
292.	etilo	4-carboxifenilo
293.	etilo	4-(O-bencil)-fenilo
294.	etilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
295.	etilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
296.	etilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
297.	etilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
298.	etilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
299.	etilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
300.	etilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
301.	etilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
302.	etilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
303.	etilo	4-(metoxiamino)-fenilo
304.	etilo	4-(etoxiamino)-fenilo
305.	etilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
306.	etilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
307.	etilo	4-(azetidin-1-il)-fenilo
308.	etilo	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
309.	etilo	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
310.	etilo	4-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
311.	etilo	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
312.	etilo	4-(3-metoxiazetidín-1-il)-fenilo
313.	etilo	4-(3-hidroxiazetidín-1-il)-fenilo
314.	etilo	4-(pirrolidín-1-il)-fenilo
315.	etilo	4-(pirrolidín-2-il)-fenilo
316.	etilo	4-((S)-pirrolidín-2-il)-fenilo
317.	etilo	4-((R)-pirrolidín-2-il)-fenilo
318.	etilo	4-(pirrolidín-3-il)-fenilo
319.	etilo	4-((S)-pirrolidín-3-il)-fenilo
320.	etilo	4-((R)-pirrolidín-3-il)-fenilo
321.	etilo	4-(2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
322.	etilo	4-((S)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
323.	etilo	4-((R)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
324.	etilo	4-(3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
325.	etilo	4-((S)-3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
326.	etilo	4-((R)-3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
327.	etilo	4-(2,2-difluoropirrolidín-1-il)-fenilo
328.	etilo	4,(3,3-difluoropirrolidín-1-il)-fenilo
329.	etilo	4-(2-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
330.	etilo	4-((S)-2-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
331.	etilo	4-((R)-2-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
332.	etilo	4-(3-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
333.	etilo	4-((S)-3-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
334.	etilo	4-((R)-3-metilpirrolidín-1-il)-fenilo
335.	etilo	4-(1-metilpirrolidín-2-il)-fenilo
336.	etilo	4-((S)-1-metilpirrolidín-2-il)-fenilo
337.	etilo	4-((R)-1-metilpirrolidín-2-il)-fenilo
338.	etilo	4-(1-metilpirrolidín-3-il)-fenilo
339.	etilo	4-((S)-1-metilpirrolidín-3-il)-fenilo
340.	etilo	4-((R)-1-metilpirrolidín-3-il)-fenilo
341.	etilo	4-(2,2-dimetilpirrolidín-1-il)-fenilo
342.	etilo	4-(3,3-dimetilpirrolidín-1-il)-fenilo
343.	etilo	4-(2-trifluorometilpirrolidín-1-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
344.	etilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
345.	etilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
346.	etilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
347.	etilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
348.	etilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
349.	etilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
350.	etilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
351.	etilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
352.	etilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
353.	etilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
354.	etilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
355.	etilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
356.	etilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
357.	etilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
358.	etilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
359.	etilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
360.	etilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
361.	etilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
362.	etilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
363.	etilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
364.	etilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
365.	etilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
366.	etilo	4-(furan-2-il)-fenilo
367.	etilo	4-(furan-3-il)-fenilo
368.	etilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
369.	etilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
370.	etilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
371.	etilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
372.	etilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
373.	etilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
374.	etilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
375.	etilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
376.	etilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
377.	etilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
378.	etilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
379.	etilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
380.	etilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
381.	etilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
382.	etilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
383.	etilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
384.	etilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
385.	etilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
386.	etilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
387.	etilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
388.	etilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
389.	etilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
390.	etilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
391.	etilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
392.	etilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
393.	etilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
394.	etilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
395.	etilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
396.	etilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
397.	etilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
398.	etilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
399.	etilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
400.	etilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
401.	etilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
402.	etilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
403.	etilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
404.	etilo	4-furazan-3-il-fenilo
405.	etilo	4-(pirido-2-il)-fenilo
406.	etilo	4-(pirido-3-il)-fenilo
407.	etilo	4-(pirido-4-il)-fenilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
408.	etilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
409.	etilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
410.	etilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
411.	etilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
412.	etilo	2-clorotiofen-5-ilo
413.	etilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
414.	etilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
415.	etilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
416.	etilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
417.	etilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
418.	etilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
419.	etilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
420.	etilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
421.	etilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
422.	etilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
423.	etilo	tiazol-2-ilo
424.	etilo	4-metiltiazol-2-ilo
425.	etilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
426.	etilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
427.	etilo	5-metiltiazol-2-ilo
428.	etilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
429.	etilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
430.	etilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
431.	etilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
432.	etilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
433.	etilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
434.	etilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
435.	etilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
436.	etilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
437.	etilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
438.	etilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
439.	etilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
440.	etilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
441.	etilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
442.	etilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
443.	etilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
444.	etilo	3-bromo-2-cloropirido-5-ilo
445.	etilo	2-(4-morfolino)-pirido-5-ilo
446.	etilo	2-fenoxipirido-5-ilo
447.	etilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
448.	etilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
449.	etilo	8-quinolilo
450.	etilo	5-isoquinolilo
451.	etilo	2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
452.	etilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
453.	etilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
454.	etilo	benzotiazol-6-ilo
455.	etilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
456.	etilo	5-clorobenzo[1,2,5]oxadiazolilo
457.	etilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
458.	etilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
459.	metilo	4-etilfenilo
460.	metilo	4-propilfenilo
461.	metilo	4-isopropilfenilo
462.	metilo	4-sec-butilfenilo
463.	metilo	4-isobutilfenilo
464.	metilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
465.	metilo	4-vinilfenilo
466.	metilo	4-isopropenilfenilo
467.	metilo	4-(fluorometil)fenilo
468.	metilo	3-(fluorometil)fenilo
469.	metilo	2-(fluorometil)fenilo
470.	metilo	4-(difluorometil)fenilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
471.	metilo	3-(difluorometil)fenilo
472.	metilo	2-(difluorometil)fenilo
473.	metilo	4-(trifluorometil)fenilo
474.	metilo	3-(trifluorometil)fenilo
475.	metilo	2-(trifluorometil)fenilo
476.	metilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
477.	metilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
478.	metilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
479.	metilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
480.	metilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
481.	metilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
482.	metilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
483.	metilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
484.	metilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
485.	metilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
486.	metilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
487.	metilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
488.	metilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
489.	metilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
490.	metilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
491.	metilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
492.	metilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
493.	metilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
494.	metilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
495.	metilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
496.	metilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
497.	metilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
498.	metilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
499.	metilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
500.	metilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
501.	metilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
502.	metilo	4-etoxifenilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
503.	metilo	4-propoxifenilo
504.	metilo	4-isopropoxifenilo
505.	metilo	4-butoxifenilo
506.	metilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
507.	metilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
508.	metilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
509.	metilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
510.	metilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
511.	metilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
512.	metilo	4-ciclopropilfenilo
513.	metilo	4-ciclobutilfenilo
514.	metilo	4-ciclopentilfenilo
515.	metilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
516.	metilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
517.	metilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
518.	metilo	4-(1-idroxi-1-metiletil)-fenilo
519.	metilo	4-(2-idroxi-2-metilpropil)-fenilo
520.	metilo	4-acetilfenilo
521.	metilo	4-carboxifenilo
522.	metilo	4-(O-bencil)-fenilo
523.	metilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
524.	metilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
525.	metilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
526.	metilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
527.	metilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
528.	metilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
529.	metilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
530.	metilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
531.	metilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
532.	metilo	4-(metoxiamino)-fenilo
533.	metilo	4-(etoxiamino)-fenilo
534.	metilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
535.	metilo	4-(N,N-dimetilaminoossi)-fenilo
536.	metilo	4-(azetidin-1-il)-fenilo
537.	metilo	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
538.	metilo	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
539.	metilo	4-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
540.	metilo	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
541.	metilo	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
542.	metilo	4-(3-hidroxiiazetidin-1-il)-fenilo
543.	metilo	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
544.	metilo	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
545.	metilo	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
546.	metilo	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
547.	metilo	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
548.	metilo	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
549.	metilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
550.	metilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
551.	metilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
552.	metilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
553.	metilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
554.	metilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
555.	metilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
556.	metilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
557.	metilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
558.	metilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
559.	metilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
560.	metilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
561.	metilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
562.	metilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
563.	metilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
564.	metilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
565.	metilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
566.	metilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
567.	metilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
568.	metilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
569.	metilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
570.	metilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
571.	metilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
572.	metilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
573.	metilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
574.	metilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
575.	metilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
576.	metilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
577.	metilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
578.	metilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
579.	metilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
580.	metilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
581.	metilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
582.	metilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
583.	metilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
584.	metilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
585.	metilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
586.	metilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
587.	metilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
588.	metilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
589.	metilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
590.	metilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
591.	metilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
592.	metilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
593.	metilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
594.	metilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
595.	metilo	4-(furan-2-il)-fenilo
596.	metilo	4-(furan-3-il)-fenilo
597.	metilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
598.	metilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
599.	metilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
600.	metilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
601.	metilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
602.	metilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
603.	metilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
604.	metilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
605.	metilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
606.	metilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
607.	metilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
608.	metilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
609.	metilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
610.	metilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
611.	metilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
612.	metilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
613.	metilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
614.	metilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
615.	metilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
616.	metilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
617.	metilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
618.	metilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
619.	metilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
620.	metilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
621.	metilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
622.	metilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
623.	metilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
624.	metilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
625.	metilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
626.	metilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
627.	metilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
628.	metilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
629.	metilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
630.	metilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
631.	metilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
632.	metilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
633.	metilo	4-furazan-3-il-fenilo
634.	metilo	4-(pirido-2-il)-fenilo
635.	metilo	4-(pirido-3-il)-fenilo
636.	metilo	4-(pirido-4-il)-fenilo
637.	metilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
638.	metilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
639.	metilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
640.	metilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
641.	metilo	2-clorotiofen-5-ilo
642.	metilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
643.	metilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
644.	metilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
645.	metilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
646.	metilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
647.	metilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
648.	metilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
649.	metilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
650.	metilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
651.	metilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
652.	metilo	tiazol-2-ilo
653.	metilo	4-metiltiazol-2-ilo
654.	metilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
655.	metilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
656.	metilo	5-metiltiazol-2-ilo
657.	metilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
658.	metilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
659.	metilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
660.	metilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
661.	metilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
662.	metilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo

No.	R ¹	Ar
663.	metilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
664.	metilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
665.	metilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
666.	metilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
667.	metilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
668.	metilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
669.	metilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
670.	metilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
671.	metilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
672.	metilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
673.	metilo	3-bromo-2-cloropirido-5-ilo
674.	metilo	2-(4-morfolino)-pirido-5-ilo
675.	metilo	2-fenoxipirido-5-ilo
676.	metilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
677.	metilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
678.	metilo	8-quinolilo
679.	metilo	5-isoquinolilo
680.	metilo	2,(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
681.	metilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
682.	metilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
683.	metilo	benzotiazol-6-ilo
684.	metilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
685.	metilo	5-clorobenzo[1,2,5]oxadiazolilo
686.	metilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
687.	metilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
688.	3-fluoropropilo	4-etilfenilo
689.	3-fluoropropilo	4-propilfenilo
690.	3-fluoropropilo	4-isopropilfenilo
691.	3-fluoropropilo	4-sec-butilfenilo
692.	3-fluoropropilo	4-isobutilfenilo
693.	3-fluoropropilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo

No.	R ¹	Ar
694.	3-fluoropropilo	4-vinilfenilo
695.	3-fluoropropilo	4-isopropenilfenilo
696.	3-fluoropropilo	4-(fluorometil)fenilo
697.	3-fluoropropilo	3-(fluorometil)fenilo
698.	3-fluoropropilo	2-(fluorometil)fenilo
699.	3-fluoropropilo	4-(difluorometil)fenilo
700.	3-fluoropropilo	3-(difluorometil)fenilo
701.	3-fluoropropilo	2-(difluorometil)fenilo
702.	3-fluoropropilo	4-(trifluorometil)fenilo
703.	3-fluoropropilo	3-(trifluorometil)fenilo
704.	3-fluoropropilo	2-(trifluorometil)fenilo
705.	3-fluoropropilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
706.	3-fluoropropilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
707.	3-fluoropropilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
708.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
709.	3-fluoropropilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
710.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
711.	3-fluoropropilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
712.	3-fluoropropilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
713.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
714.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
715.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
716.	3-fluoropropilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
717.	3-fluoropropilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
718.	3-fluoropropilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
719.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
720.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
721.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
722.	3-fluoropropilo	4,(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
723.	3-fluoropropilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
724.	3-fluoropropilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
725.	3-fluoropropilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo

No.	R ¹	Ar
726.	3-fluoropropilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
727.	3-fluoropropilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
728.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
729.	3-fluoropropilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
730.	3-fluoropropilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
731.	3-fluoropropilo	4-etoxifenilo
732.	3-fluoropropilo	4-propoxifenilo
733.	3-fluoropropilo	4-isopropoxifenilo
734.	3-fluoropropilo	4-butoxifenilo
735.	3-fluoropropilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
736.	3-fluoropropilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
737.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
738.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
739.	3-fluoropropilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
740.	3-fluoropropilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
741.	3-fluoropropilo	4-ciclopropilfenilo
742.	3-fluoropropilo	4-ciclobutilfenilo
743.	3-fluoropropilo	4-ciclopentilfenilo
744.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
745.	3-fluoropropilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
746.	3-fluoropropilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
747.	3-fluoropropilo	4-(1-idroxi-1-metiletil)-fenilo
748.	3-fluoropropilo	4-(2-idroxi-2-metilpropil)-fenilo
749.	3-fluoropropilo	4-acetilfenilo
750.	3-fluoropropilo	4-carboxifenilo
751.	3-fluoropropilo	4-(O-bencil)-fenilo
752.	3-fluoropropilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
753.	3-fluoropropilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
754.	3-fluoropropilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
755.	3-fluoropropilo	4-(metilsulfanilo)-fenilo
756.	3-fluoropropilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
757.	3-fluoropropilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo

No.	R ¹	Ar
758.	3-fluoropropilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
759.	3-fluoropropilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
760.	3-fluoropropilo	4-(N-metoksi-N-metil-amino)-fenilo
761.	3-fluoropropilo	4-(metoxiamino)-fenilo
762.	3-fluoropropilo	4-(etoxiamino)-fenilo
763.	3-fluoropropilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
764.	3-fluoropropilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
765.	3-fluoropropilo	4-(azetidin-1-il)-fenilo
766.	3-fluoropropilo	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
767.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
768.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
769.	3-fluoropropilo	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
770.	3-fluoropropilo	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
771.	3-fluoropropilo	4-(3-hidroxiacetidin-1-il)-fenilo
772.	3-fluoropropilo	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
773.	3-fluoropropilo	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
774.	3-fluoropropilo	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
775.	3-fluoropropilo	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
776.	3-fluoropropilo	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
777.	3-fluoropropilo	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
778.	3-fluoropropilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
779.	3-fluoropropilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
780.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
781.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
782.	3-fluoropropilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
783.	3-fluoropropilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
784.	3-fluoropropilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
785.	3-fluoropropilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
786.	3-fluoropropilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
787.	3-fluoropropilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
788.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
789.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
790.	3-fluoropropilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
791.	3-fluoropropilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
792.	3-fluoropropilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
793.	3-fluoropropilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
794.	3-fluoropropilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
795.	3-fluoropropilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
796.	3-fluoropropilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
797.	3-fluoropropilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
798.	3-fluoropropilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
799.	3-fluoropropilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
800.	3-fluoropropilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
801.	3-fluoropropilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
802.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
803.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
804.	3-fluoropropilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
805.	3-fluoropropilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
806.	3-fluoropropilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
807.	3-fluoropropilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
808.	3-fluoropropilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
809.	3-fluoropropilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
810.	3-fluoropropilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
811.	3-fluoropropilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
812.	3-fluoropropilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
813.	3-fluoropropilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
814.	3-fluoropropilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
815.	3-fluoropropilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
816.	3-fluoropropilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
817.	3-fluoropropilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
818.	3-fluoropropilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
819.	3-fluoropropilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
820.	3-fluoropropilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
821.	3-fluoropropilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
822.	3-fluoropropilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
823.	3-fluoropropilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
824.	3-fluoropropilo	4-(furan-2-il)-fenilo
825.	3-fluoropropilo	4-(furan-3-il)-fenilo
826.	3-fluoropropilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
827.	3-fluoropropilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
828.	3-fluoropropilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
829.	3-fluoropropilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
830.	3-fluoropropilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
831.	3-fluoropropilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
832.	3-fluoropropilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
833.	3-fluoropropilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
834.	3-fluoropropilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
835.	3-fluoropropilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
836.	3-fluoropropilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
837.	3-fluoropropilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
838.	3-fluoropropilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
839.	3-fluoropropilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
840.	3-fluoropropilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
841.	3-fluoropropilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
842.	3-fluoropropilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
843.	3-fluoropropilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
844.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
845.	3-fluoropropilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
846.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
847.	3-fluoropropilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
848.	3-fluoropropilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
849.	3-fluoropropilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
850.	3-fluoropropilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
851.	3-fluoropropilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
852.	3-fluoropropilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
853.	3-fluoropropilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
854.	3-fluoropropilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
855.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
856.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]oxadiazol-5-il)-fenilo
857.	3-fluoropropilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
858.	3-fluoropropilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
859.	3-fluoropropilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
860.	3-fluoropropilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
861.	3-fluoropropilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
862.	3-fluoropropilo	4-furazan-3-il-fenilo
863.	3-fluoropropilo	4-(pirido-2-il)-fenilo
864.	3-fluoropropilo	4-(pirido-3-il)-fenilo
865.	3-fluoropropilo	4-(pirido-4-il)-fenilo
866.	3-fluoropropilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
867.	3-fluoropropilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
868.	3-fluoropropilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
869.	3-fluoropropilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
870.	3-fluoropropilo	2-clorotiofen-5-ilo
871.	3-fluoropropilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
872.	3-fluoropropilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
873.	3-fluoropropilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
874.	3-fluoropropilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
875.	3-fluoropropilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
876.	3-fluoropropilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
877.	3-fluoropropilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
878.	3-fluoropropilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
879.	3-fluoropropilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
880.	3-fluoropropilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
881.	3-fluoropropilo	tiazol-2-ilo
882.	3-fluoropropilo	4-metiltiazol-2-ilo
883.	3-fluoropropilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
884.	3-fluoropropilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
885.	3-fluoropropilo	5-metiltiazol-2-ilo

No.	R ¹	Ar
886.	3-fluoropropilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
887.	3-fluoropropilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
888.	3-fluoropropilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
889.	3-fluoropropilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
890.	3-fluoropropilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
891.	3-fluoropropilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
892.	3-fluoropropilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
893.	3-fluoropropilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
894.	3-fluoropropilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
895.	3-fluoropropilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
896.	3-fluoropropilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
897.	3-fluoropropilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
898.	3-fluoropropilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
899.	3-fluoropropilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
900.	3-fluoropropilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
901.	3-fluoropropilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
902.	3-fluoropropilo	3-bromo-2-cloropirido-5-ilo
903.	3-fluoropropilo	2-(4-morfolino)-pirido-5-ilo
904.	3-fluoropropilo	2-fenoxipirido-5-ilo
905.	3-fluoropropilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
906.	3-fluoropropilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
907.	3-fluoropropilo	8-quinolilo
908.	3-fluoropropilo	5-isoquinolilo
909.	3-fluoropropilo	2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
910.	3-fluoropropilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
911.	3-fluoropropilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
912.	3-fluoropropilo	benzotiazol-6-ilo
913.	3-fluoropropilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
914.	3-fluoropropilo	5-clorobenzo[1,2,5]oxadiazolilo
915.	3-fluoropropilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
916.	3-fluoropropilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
917.	2-fluoroetilo	4-etilfenilo
918.	2-fluoroetilo	4-propilfenilo
919.	2-fluoroetilo	4-isopropilfenilo
920.	2-fluoroetilo	4-sec-butilfenilo
921.	2-fluoroetilo	4-isobutilfenilo
922.	2-fluoroetilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
923.	2-fluoroetilo	4-vinilfenilo
924.	2-fluoroetilo	4-isopropenilfenilo
925.	2-fluoroetilo	4-(fluorometil)fenilo
926.	2-fluoroetilo	3-(fluorometil)fenilo
927.	2-fluoroetilo	2-(fluorometil)fenilo
928.	2-fluoroetilo	4-(difluorometil)fenilo
929.	2-fluoroetilo	3-(difluorometil)fenilo
930.	2-fluoroetilo	2-(difluorometil)fenilo
931.	2-fluoroetilo	4-(trifluorometil)fenilo
932.	2-fluoroetilo	3-(trifluorometil)fenilo
933.	2-fluoroetilo	2-(trifluorometil)fenilo
934.	2-fluoroetilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
935.	2-fluoroetilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
936.	2-fluoroetilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
937.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
938.	2-fluoroetilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
939.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
940.	2-fluoroetilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
941.	2-fluoroetilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
942.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
943.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
944.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
945.	2-fluoroetilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
946.	2-fluoroetilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
947.	2-fluoroetilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
948.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
949.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
950.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
951.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
952.	2-fluoroetilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
953.	2-fluoroetilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
954.	2-fluoroetilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
955.	2-fluoroetilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
956.	2-fluoroetilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
957.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
958.	2-fluoroetilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
959.	2-fluoroetilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
960.	2-fluoroetilo	4-etoxifenilo
961.	2-fluoroetilo	4-propoxifenilo
962.	2-fluoroetilo	4-isopropoxifenilo
963.	2-fluoroetilo	4-butoxifenilo
964.	2-fluoroetilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
965.	2-fluoroetilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
966.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
967.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
968.	2-fluoroetilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
969.	2-fluoroetilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
970.	2-fluoroetilo	4-ciclopropilfenilo
971.	2-fluoroetilo	4-ciclobutilfenilo
972.	2-fluoroetilo	4-ciclopentilfenilo
973.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
974.	2-fluoroetilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
975.	2-fluoroetilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
976.	2-fluoroetilo	4-(1-idroxi-1-metiletil)-fenilo
977.	2-fluoroetilo	4-(2-idroxi-2-metilpropil)-fenilo
978.	2-fluoroetilo	4-acetilfenilo
979.	2-fluoroetilo	4-carboxifenilo
980.	2-fluoroetilo	4-(O-bencil)-fenilo

No.	R ¹	Ar
981.	2-fluoroetilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
982.	2-fluoroetilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
983.	2-fluoroetilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
984.	2-fluoroetilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
985.	2-fluoroetilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
986.	2-fluoroetilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
987.	2-fluoroetilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
988.	2-fluoroetilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
989.	2-fluoroetilo	4-(N-metoksi-N-metil-amino)-fenilo
990.	2-fluoroetilo	4-(metoxiamino)-fenilo
991.	2-fluoroetilo	4-(etoxiamino)-fenilo
992.	2-fluoroetilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
993.	2-fluoroetilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
994.	2-fluoroetilo	4-(azetidín-1-il)-fenilo
995.	2-fluoroetilo	4-(2-metilazetidín-1-il)-fenilo
996.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-metilazetidín-1-il)-fenilo
997.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-metilazetidín-1-il)-fenilo
998.	2-fluoroetilo	4-(3-fluorazetidín-1-il)-fenilo
999.	2-fluoroetilo	4-(3-metoxiazetidín-1-il)-fenilo
1000.	2-fluoroetilo	4-(3-hidroxi azetidín-1-il)-fenilo
1001.	2-fluoroetilo	4-(pirrolidín-1-il)-fenilo
1002.	2-fluoroetilo	4-(pirrolidín-2-il)-fenilo
1003.	2-fluoroetilo	4-((S)-pirrolidín-2-il)-fenilo
1004.	2-fluoroetilo	4-((R)-pirrolidín-2-il)-fenilo
1005.	2-fluoroetilo	4-(pirrolidín-3-il)-fenilo
1006.	2-fluoroetilo	4-((S)-pirrolidín-3-il)-fenilo
1007.	2-fluoroetilo	4-((R)-pirrolidín-3-il)-fenilo
1008.	2-fluoroetilo	4-(2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
1009.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
1010.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
1011.	2-fluoroetilo	4-(3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo
1012.	2-fluoroetilo	4-((S)-3-fluoropirrolidín-1-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
1013.	2-fluoroetilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1014.	2-fluoroetilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1015.	2-fluoroetilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1016.	2-fluoroetilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1017.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1018.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1019.	2-fluoroetilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1020.	2-fluoroetilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1021.	2-fluoroetilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1022.	2-fluoroetilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1023.	2-fluoroetilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1024.	2-fluoroetilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1025.	2-fluoroetilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1026.	2-fluoroetilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1027.	2-fluoroetilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1028.	2-fluoroetilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1029.	2-fluoroetilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1030.	2-fluoroetilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1031.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1032.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1033.	2-fluoroetilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1034.	2-fluoroetilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1035.	2-fluoroetilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1036.	2-fluoroetilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
1037.	2-fluoroetilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
1038.	2-fluoroetilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
1039.	2-fluoroetilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1040.	2-fluoroetilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1041.	2-fluoroetilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1042.	2-fluoroetilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
1043.	2-fluoroetilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
1044.	2-fluoroetilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
1045.	2-fluoroetilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
1046.	2-fluoroetilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1047.	2-fluoroetilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1048.	2-fluoroetilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
1049.	2-fluoroetilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
1050.	2-fluoroetilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
1051.	2-fluoroetilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
1052.	2-fluoroetilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
1053.	2-fluoroetilo	4-(furan-2-il)-fenilo
1054.	2-fluoroetilo	4-(furan-3-il)-fenilo
1055.	2-fluoroetilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
1056.	2-fluoroetilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
1057.	2-fluoroetilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
1058.	2-fluoroetilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
1059.	2-fluoroetilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
1060.	2-fluoroetilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
1061.	2-fluoroetilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1062.	2-fluoroetilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1063.	2-fluoroetilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
1064.	2-fluoroetilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
1065.	2-fluoroetilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
1066.	2-fluoroetilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
1067.	2-fluoroetilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
1068.	2-fluoroetilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
1069.	2-fluoroetilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
1070.	2-fluoroetilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
1071.	2-fluoroetilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
1072.	2-fluoroetilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
1073.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
1074.	2-fluoroetilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
1075.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
1076.	2-fluoroetilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
1077.	2-fluoroetilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
1078.	2-fluoroetilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1079.	2-fluoroetilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1080.	2-fluoroetilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1081.	2-fluoroetilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1082.	2-fluoroetilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1083.	2-fluoroetilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1084.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
1085.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1086.	2-fluoroetilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
1087.	2-fluoroetilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1088.	2-fluoroetilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
1089.	2-fluoroetilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
1090.	2-fluoroetilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1091.	2-fluoroetilo	4-furazan-3-il-fenilo
1092.	2-fluoroetilo	4-(pirido-2-il)-fenilo
1093.	2-fluoroetilo	4-(pirido-3-il)-fenilo
1094.	2-fluoroetilo	4-(pirido-4-il)-fenilo
1095.	2-fluoroetilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
1096.	2-fluoroetilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
1097.	2-fluoroetilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
1098.	2-fluoroetilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
1099.	2-fluoroetilo	2-clorotiofen-5-ilo
1100.	2-fluoroetilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
1101.	2-fluoroetilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
1102.	2-fluoroetilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
1103.	2-fluoroetilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
1104.	2-fluoroetilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
1105.	2-fluoroetilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
1106.	2-fluoroetilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
1107.	2-fluoroetilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
1108.	2-fluoroetilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo

No.	R ¹	Ar
1109.	2-fluoroetilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
1110.	2-fluoroetilo	tiazol-2-ilo
1111.	2-fluoroetilo	4-metiltiazol-2-ilo
1112.	2-fluoroetilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
1113.	2-fluoroetilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
1114.	2-fluoroetilo	5-metiltiazol-2-ilo
1115.	2-fluoroetilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
1116.	2-fluoroetilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
1117.	2-fluoroetilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
1118.	2-fluoroetilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
1119.	2-fluoroetilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1120.	2-fluoroetilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1121.	2-fluoroetilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1122.	2-fluoroetilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1123.	2-fluoroetilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1124.	2-fluoroetilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1125.	2-fluoroetilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1126.	2-fluoroetilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1127.	2-fluoroetilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1128.	2-fluoroetilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1129.	2-fluoroetilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1130.	2-fluoroetilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1131.	2-fluoroetilo	3-bromo-2-cloropirido-5-ilo
1132.	2-fluoroetilo	2-(4-morfolino)-pirido-5-ilo
1133.	2-fluoroetilo	2-fenoxipirido-5-ilo
1134.	2-fluoroetilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
1135.	2-fluoroetilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
1136.	2-fluoroetilo	8-quinolilo
1137.	2-fluoroetilo	5-isoquinolilo
1138.	2-fluoroetilo	2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
1139.	2-fluoroetilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo

No.	R ¹	Ar
1140.	2-fluoroetilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
1141.	2-fluoroetilo	benzotiazol-6-ilo
1142.	2-fluoroetilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1143.	2-fluoroetilo	5-clorobenzo[1,2,5]oxadiazolilo
1144.	2-fluoroetilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1145.	2-fluoroetilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
1146.	ciclopropilmetilo	4-etilfenilo
1147.	ciclopropilmetilo	4-propilfenilo
1148.	ciclopropilmetilo	4-isopropilfenilo
1149.	ciclopropilmetilo	4-sec-butilfenilo
1150.	ciclopropilmetilo	4-isobutilfenilo
1151.	ciclopropilmetilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
1152.	ciclopropilmetilo	4-vinilfenilo
1153.	ciclopropilmetilo	4-isopropenilfenilo
1154.	ciclopropilmetilo	4-(fluorometil)fenilo
1155.	ciclopropilmetilo	3-(fluorometil)fenilo
1156.	ciclopropilmetilo	2-(fluorometil)fenilo
1157.	ciclopropilmetilo	4-(difluorometil)fenilo
1158.	ciclopropilmetilo	3-(difluorometil)fenilo
1159.	ciclopropilmetilo	2-(difluorometil)fenilo
1160.	ciclopropilmetilo	4-(trifluorometil)fenilo
1161.	ciclopropilmetilo	3-(trifluorometil)fenilo
1162.	ciclopropilmetilo	2-(trifluorometil)fenilo
1163.	ciclopropilmetilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
1164.	ciclopropilmetilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
1165.	ciclopropilmetilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
1166.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
1167.	ciclopropilmetilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
1168.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
1169.	ciclopropilmetilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
1170.	ciclopropilmetilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
1171.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
1172.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
1173.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
1174.	ciclopropilmetilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
1175.	ciclopropilmetilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
1176.	ciclopropilmetilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1177.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1178.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1179.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1180.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1181.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1182.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1183.	ciclopropilmetilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1184.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1185.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1186.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
1187.	ciclopropilmetilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
1188.	ciclopropilmetilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
1189.	ciclopropilmetilo	4-etoxifenilo
1190.	ciclopropilmetilo	4-propoxifenilo
1191.	ciclopropilmetilo	4-isopropoxifenilo
1192.	ciclopropilmetilo	4-butoxifenilo
1193.	ciclopropilmetilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
1194.	ciclopropilmetilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
1195.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1196.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
1197.	ciclopropilmetilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
1198.	ciclopropilmetilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
1199.	ciclopropilmetilo	4-ciclopropilfenilo
1200.	ciclopropilmetilo	4-ciclobutilfenilo
1201.	ciclopropilmetilo	4-ciclopentilfenilo
1202.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
1203.	ciclopropilmetilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo

No.	R ¹	Ar
1204.	ciclopropilmetilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
1205.	ciclopropilmetilo	4-(1-idroxi-1-metiletil)-fenilo
1206.	ciclopropilmetilo	4-(2-idroxi-2-metilpropil)-fenilo
1207.	ciclopropilmetilo	4-acetilfenilo
1208.	ciclopropilmetilo	4-carboxifenilo
1209.	ciclopropilmetilo	4-(O-bencil)-fenilo
1210.	ciclopropilmetilo	4-(2-metoxietoxi)-fenilo
1211.	ciclopropilmetilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
1212.	ciclopropilmetilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
1213.	ciclopropilmetilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
1214.	ciclopropilmetilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
1215.	ciclopropilmetilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
1216.	ciclopropilmetilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
1217.	ciclopropilmetilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
1218.	ciclopropilmetilo	4-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
1219.	ciclopropilmetilo	4-(metoxiamino)-fenilo
1220.	ciclopropilmetilo	4-(etoxiamino)-fenilo
1221.	ciclopropilmetilo	4-(N-metilaminooxi)-fenilo
1222.	ciclopropilmetilo	4-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
1223.	ciclopropilmetilo	4-(azetidid-1-il)-fenilo
1224.	ciclopropilmetilo	4-(2-metilazetidid-1-il)-fenilo
1225.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-metilazetidid-1-il)-fenilo
1226.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-metilazetidid-1-il)-fenilo
1227.	ciclopropilmetilo	4-(3-fluoroazetidid-1-il)-fenilo
1228.	ciclopropilmetilo	4-(3-metoxiazetidid-1-il)-fenilo
1229.	ciclopropilmetilo	4-(3-(hidroxiazetidid-1-il)-fenilo
1230.	ciclopropilmetilo	4-(pirrolidid-1-il)-fenilo
1231.	ciclopropilmetilo	4-(pirrolidid-2-il)-fenilo
1232.	ciclopropilmetilo	4-((S)-pirrolidid-2-il)-fenilo
1233.	ciclopropilmetilo	4-((R)-pirrolidid-2-il)-fenilo
1234.	ciclopropilmetilo	4-(pirrolidid-3-il)-fenilo
1235.	ciclopropilmetilo	4-((S)-pirrolidid-3-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
1236.	ciclopropilmetilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1237.	ciclopropilmetilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1238.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1239.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1240.	ciclopropilmetilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1241.	ciclopropilmetilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1242.	ciclopropilmetilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1243.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1244.	ciclopropilmetilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1245.	ciclopropilmetilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1246.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1247.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1248.	ciclopropilmetilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1249.	ciclopropilmetilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1250.	ciclopropilmetilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1251.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1252.	ciclopropilmetilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1253.	ciclopropilmetilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1254.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1255.	ciclopropilmetilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1256.	ciclopropilmetilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1257.	ciclopropilmetilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1258.	ciclopropilmetilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1259.	ciclopropilmetilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1260.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1261.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1262.	ciclopropilmetilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1263.	ciclopropilmetilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1264.	ciclopropilmetilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1265.	ciclopropilmetilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
1266.	ciclopropilmetilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
1267.	ciclopropilmetilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
1268.	ciclopropilmetilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1269.	ciclopropilmetilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1270.	ciclopropilmetilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1271.	ciclopropilmetilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
1272.	ciclopropilmetilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
1273.	ciclopropilmetilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
1274.	ciclopropilmetilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
1275.	ciclopropilmetilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1276.	ciclopropilmetilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1277.	ciclopropilmetilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
1278.	ciclopropilmetilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
1279.	ciclopropilmetilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
1280.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
1281.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
1282.	ciclopropilmetilo	4-(furan-2-il)-fenilo
1283.	ciclopropilmetilo	4-(furan-3-il)-fenilo
1284.	ciclopropilmetilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
1285.	ciclopropilmetilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
1286.	ciclopropilmetilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
1287.	ciclopropilmetilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
1288.	ciclopropilmetilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
1289.	ciclopropilmetilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
1290.	ciclopropilmetilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1291.	ciclopropilmetilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1292.	ciclopropilmetilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
1293.	ciclopropilmetilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
1294.	ciclopropilmetilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
1295.	ciclopropilmetilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
1296.	ciclopropilmetilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
1297.	ciclopropilmetilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
1298.	ciclopropilmetilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
1299.	ciclopropilmetilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
1300.	ciclopropilmetilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
1301.	ciclopropilmetilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
1302.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
1303.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
1304.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
1305.	ciclopropilmetilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1306.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
1307.	ciclopropilmetilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1308.	ciclopropilmetilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1309.	ciclopropilmetilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1310.	ciclopropilmetilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1311.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1312.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1313.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
1314.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1315.	ciclopropilmetilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
1316.	ciclopropilmetilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1317.	ciclopropilmetilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
1318.	ciclopropilmetilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
1319.	ciclopropilmetilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1320.	ciclopropilmetilo	4-furazan-3-il-fenilo
1321.	ciclopropilmetilo	4-(pirido-2-il)-fenilo
1322.	ciclopropilmetilo	4-(pirido-3-il)-fenilo
1323.	ciclopropilmetilo	4-(pirido-4-il)-fenilo
1324.	ciclopropilmetilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
1325.	ciclopropilmetilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo
1326.	ciclopropilmetilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
1327.	ciclopropilmetilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
1328.	ciclopropilmetilo	2-clorotiofen-5-ilo
1329.	ciclopropilmetilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
1330.	ciclopropilmetilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
1331.	ciclopropilmetilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo

No.	R ¹	Ar
1332.	ciclopropilmetilo	2-(fenilsulfonyl)-tiofen-5-ilo
1333.	ciclopropilmetilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
1334.	ciclopropilmetilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
1335.	ciclopropilmetilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
1336.	ciclopropilmetilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
1337.	ciclopropilmetilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
1338.	ciclopropilmetilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
1339.	ciclopropilmetilo	tiazol-2-ilo
1340.	ciclopropilmetilo	4-metiltiazol-2-ilo
1341.	ciclopropilmetilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
1342.	ciclopropilmetilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
1343.	ciclopropilmetilo	5-metiltiazol-2-ilo
1344.	ciclopropilmetilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
1345.	ciclopropilmetilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
1346.	ciclopropilmetilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
1347.	ciclopropilmetilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
1348.	ciclopropilmetilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1349.	ciclopropilmetilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1350.	ciclopropilmetilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1351.	ciclopropilmetilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1352.	ciclopropilmetilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1353.	ciclopropilmetilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1354.	ciclopropilmetilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1355.	ciclopropilmetilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1356.	ciclopropilmetilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1357.	ciclopropilmetilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1358.	ciclopropilmetilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1359.	ciclopropilmetilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1360.	ciclopropilmetilo	3-bromo-2-cloropirido-5-ilo
1361.	ciclopropilmetilo	2-(4-morfolino)-pirido-5-ilo
1362.	ciclopropilmetilo	2-fenoxipirido-5-ilo

No.	R ¹	Ar
1363.	ciclopropilmetilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
1364.	ciclopropilmetilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
1365.	ciclopropilmetilo	8-quinolilo
1366.	ciclopropilmetilo	5-isoquinolilo
1367.	ciclopropilmetilo	2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
1368.	ciclopropilmetilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
1369.	ciclopropilmetilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
1370.	ciclopropilmetilo	benzotiazol-6-ilo
1371.	ciclopropilmetilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1372.	ciclopropilmetilo	5-clorobenzo[1,2,5]oxadiazolilo
1373.	ciclopropilmetilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1374.	ciclopropilmetilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo
1375.	1-propen-3-ilo	4-etilfenilo
1376.	1-propen-3-ilo	4-propilfenilo
1377.	1-propen-3-ilo	4-isopropilfenilo
1378.	1-propen-3-ilo	4-sec-butilfenilo
1379.	1-propen-3-ilo	4-isobutilfenilo
1380.	1-propen-3-ilo	4-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
1381.	1-propen-3-ilo	4-vinilfenilo
1382.	1-propen-3-ilo	4-isopropenilfenilo
1383.	1-propen-3-ilo	4-(fluorometil)fenilo
1384.	1-propen-3-ilo	3-(fluorometil)fenilo
1385.	1-propen-3-ilo	2-(fluorometil)fenilo
1386.	1-propen-3-ilo	4-(difluorometil)fenilo
1387.	1-propen-3-ilo	3-(difluorometil)fenilo
1388.	1-propen-3-ilo	2-(difluorometil)fenilo
1389.	1-propen-3-ilo	4-(trifluorometil)fenilo
1390.	1-propen-3-ilo	3-(trifluorometil)fenilo
1391.	1-propen-3-ilo	2-(trifluorometil)fenilo
1392.	1-propen-3-ilo	4-(1-fluoroetil)-fenilo
1393.	1-propen-3-ilo	4-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
1394.	1-propen-3-ilo	4-((R)-1-fluoroetil)-fenilo

ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
1395.	1-propen-3-ilo	4-(2-fluoroetil)-fenilo
1396.	1-propen-3-ilo	4-(1,1-difluoroetil)-fenilo
1397.	1-propen-3-ilo	4-(2,2-difluoroetil)-fenilo
1398.	1-propen-3-ilo	4-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
1399.	1-propen-3-ilo	4-(3-fluoropropil)-fenilo
1400.	1-propen-3-ilo	4-(2-fluoropropil)-fenilo
1401.	1-propen-3-ilo	4-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
1402.	1-propen-3-ilo	4-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
1403.	1-propen-3-ilo	4-(3,3-difluoropropil)-fenilo
1404.	1-propen-3-ilo	4-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
1405.	1-propen-3-ilo	4-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1406.	1-propen-3-ilo	4-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1407.	1-propen-3-ilo	4-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1408.	1-propen-3-ilo	4-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1409.	1-propen-3-ilo	4-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1410.	1-propen-3-ilo	4-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1411.	1-propen-3-ilo	4-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1412.	1-propen-3-ilo	4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1413.	1-propen-3-ilo	4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1414.	1-propen-3-ilo	4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1415.	1-propen-3-ilo	4-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
1416.	1-propen-3-ilo	4-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
1417.	1-propen-3-ilo	4-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
1418.	1-propen-3-ilo	4-etoxifenilo
1419.	1-propen-3-ilo	4-propoxifenilo
1420.	1-propen-3-ilo	4-isopropoxifenilo
1421.	1-propen-3-ilo	4-butoxifenilo
1422.	1-propen-3-ilo	4-(fluorometoxi)-fenilo
1423.	1-propen-3-ilo	4-(difluorometoxi)-fenilo
1424.	1-propen-3-ilo	4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1425.	1-propen-3-ilo	4-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
1426.	1-propen-3-ilo	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo

No.	R ¹	Ar
1427.	1-propen-3-ilo	4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoksi)-fenilo
1428.	1-propen-3-ilo	4-ciclopropilfenilo
1429.	1-propen-3-ilo	4-ciclobutilfenilo
1430.	1-propen-3-ilo	4-ciclopentilfenilo
1431.	1-propen-3-ilo	4-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
1432.	1-propen-3-ilo	2-fluoro-4-isopropilfenilo
1433.	1-propen-3-ilo	3-fluoro-4-isopropilfenilo
1434.	1-propen-3-ilo	4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
1435.	1-propen-3-ilo	4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
1436.	1-propen-3-ilo	4-acetilfenilo
1437.	1-propen-3-ilo	4-carboxifenilo
1438.	1-propen-3-ilo	4-(O-bencil)-fenilo
1439.	1-propen-3-ilo	4-(2-metoxietoksi)-fenilo
1440.	1-propen-3-ilo	4-(CH ₂ -N(CH ₃) ₂)-fenilo
1441.	1-propen-3-ilo	4-(NH-CO-NH ₂)-fenilo
1442.	1-propen-3-ilo	4-(metilsulfanil)-fenilo
1443.	1-propen-3-ilo	4-(fluorometilsulfanil)-fenilo
1444.	1-propen-3-ilo	4-(difluorometilsulfanil)-fenilo
1445.	1-propen-3-ilo	4-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
1446.	1-propen-3-ilo	4-(metilsulfonil)-fenilo
1447.	1-propen-3-ilo	4-(N-metoksi-N-metil-amino)-fenilo
1448.	1-propen-3-ilo	4-(metoxiamino)-fenilo
1449.	1-propen-3-ilo	4-(etoxiamino)-fenilo
1450.	1-propen-3-ilo	4-(N-metilaminooksi)-fenilo
1451.	1-propen-3-ilo	4-(N,N-dimetilaminooksi)-fenilo
1452.	1-propen-3-ilo	4-(azetidin-1-il)-fenilo
1453.	1-propen-3-ilo	4-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1454.	1-propen-3-ilo	4-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1455.	1-propen-3-ilo	4-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1456.	1-propen-3-ilo	4-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
1457.	1-propen-3-ilo	4-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
1458.	1-propen-3-ilo	4-(3-hidroxiacetidin-1-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
1459.	1-propen-3-ilo	4-(pirrolidin-1-il)-fenilo
1460.	1-propen-3-ilo	4-(pirrolidin-2-il)-fenilo
1461.	1-propen-3-ilo	4-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1462.	1-propen-3-ilo	4-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1463.	1-propen-3-ilo	4-(pirrolidin-3-il)-fenilo
1464.	1-propen-3-ilo	4-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1465.	1-propen-3-ilo	4-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1466.	1-propen-3-ilo	4-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1467.	1-propen-3-ilo	4-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1468.	1-propen-3-ilo	4-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1469.	1-propen-3-ilo	4-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1470.	1-propen-3-ilo	4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1471.	1-propen-3-ilo	4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1472.	1-propen-3-ilo	4-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1473.	1-propen-3-ilo	4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1474.	1-propen-3-ilo	4-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1475.	1-propen-3-ilo	4-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1476.	1-propen-3-ilo	4-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1477.	1-propen-3-ilo	4-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1478.	1-propen-3-ilo	4-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1479.	1-propen-3-ilo	4-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1480.	1-propen-3-ilo	4-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1481.	1-propen-3-ilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1482.	1-propen-3-ilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1483.	1-propen-3-ilo	4-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1484.	1-propen-3-ilo	4-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1485.	1-propen-3-ilo	4-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1486.	1-propen-3-ilo	4-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1487.	1-propen-3-ilo	4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1488.	1-propen-3-ilo	4-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1489.	1-propen-3-ilo	4-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1490.	1-propen-3-ilo	4-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
1491.	1-propen-3-ilo	4-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1492.	1-propen-3-ilo	4-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1493.	1-propen-3-ilo	4-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1494.	1-propen-3-ilo	4-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
1495.	1-propen-3-ilo	4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
1496.	1-propen-3-ilo	4-(piperidin-1-il)-fenilo
1497.	1-propen-3-ilo	4-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1498.	1-propen-3-ilo	4-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1499.	1-propen-3-ilo	4-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1500.	1-propen-3-ilo	4-(piperazin-1-il)-fenilo
1501.	1-propen-3-ilo	4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
1502.	1-propen-3-ilo	4-(morfolin-4-il)-fenilo
1503.	1-propen-3-ilo	4-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
1504.	1-propen-3-ilo	4-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1505.	1-propen-3-ilo	4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1506.	1-propen-3-ilo	4-(pirrol-1-il)-fenilo
1507.	1-propen-3-ilo	4-(pirrol-2-il)-fenilo
1508.	1-propen-3-ilo	4-(pirrol-3-il)-fenilo
1509.	1-propen-3-ilo	4-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
1510.	1-propen-3-ilo	4-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
1511.	1-propen-3-ilo	4-(furan-2-il)-fenilo
1512.	1-propen-3-ilo	4-(furan-3-il)-fenilo
1513.	1-propen-3-ilo	4-(tiofen-2-il)-fenilo
1514.	1-propen-3-ilo	4-(tiofen-3-il)-fenilo
1515.	1-propen-3-ilo	4-(5-propiltien-2-il)-fenilo
1516.	1-propen-3-ilo	4-(pirazol-1-il)-fenilo
1517.	1-propen-3-ilo	4-(pirazol-3-il)-fenilo
1518.	1-propen-3-ilo	4-(pirazol-4-il)-fenilo
1519.	1-propen-3-ilo	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1520.	1-propen-3-ilo	4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1521.	1-propen-3-ilo	4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
1522.	1-propen-3-ilo	4-(1H-imidazol-2-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
1523.	1-propen-3-ilo	4-(imidazol-1-il)-fenilo
1524.	1-propen-3-ilo	4-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
1525.	1-propen-3-ilo	4-(oxazol-2-il)-fenilo
1526.	1-propen-3-ilo	4-(oxazol-4-il)-fenilo
1527.	1-propen-3-ilo	4-(oxazol-5-il)-fenilo
1528.	1-propen-3-ilo	4-(isoxazol-3-il)-fenilo
1529.	1-propen-3-ilo	4-(isoxazol-4-il)-fenilo
1530.	1-propen-3-ilo	4-(isoxazol-5-il)-fenilo
1531.	1-propen-3-ilo	4-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
1532.	1-propen-3-ilo	4-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
1533.	1-propen-3-ilo	4-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
1534.	1-propen-3-ilo	4-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1535.	1-propen-3-ilo	4-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
1536.	1-propen-3-ilo	4-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1537.	1-propen-3-ilo	4-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1538.	1-propen-3-ilo	4-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1539.	1-propen-3-ilo	4-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1540.	1-propen-3-ilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1541.	1-propen-3-ilo	4-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1542.	1-propen-3-ilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
1543.	1-propen-3-ilo	4-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1544.	1-propen-3-ilo	4-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
1545.	1-propen-3-ilo	4-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1546.	1-propen-3-ilo	4-(tetrazol-1-il)-fenilo
1547.	1-propen-3-ilo	4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
1548.	1-propen-3-ilo	4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1549.	1-propen-3-ilo	4-furazan-3-il-fenilo
1550.	1-propen-3-ilo	4-(pirido-2-il)-fenilo
1551.	1-propen-3-ilo	4-(pirido-3-il)-fenilo
1552.	1-propen-3-ilo	4-(pirido-4-il)-fenilo
1553.	1-propen-3-ilo	4-(pirimidin-2-il)-fenilo
1554.	1-propen-3-ilo	4-(pirimidin-4-il)-fenilo

No.	R ¹	Ar
1555.	1-propen-3-ilo	4-(pirimidin-5-il)-fenilo
1556.	1-propen-3-ilo	5-isopropiltiofen-2-ilo
1557.	1-propen-3-ilo	2-clorotiofen-5-ilo
1558.	1-propen-3-ilo	2,5-diclorotiofen-4-ilo
1559.	1-propen-3-ilo	2,3-diclorotiofen-5-ilo
1560.	1-propen-3-ilo	2-cloro-3-nitrotiofen-5-ilo
1561.	1-propen-3-ilo	2-(fenilsulfonil)-tiofen-5-ilo
1562.	1-propen-3-ilo	2-(piridin-2-il)tiofen-5-ilo
1563.	1-propen-3-ilo	2-(5-(trifluorometil)isoxazol-3-il)-tiofen-5-ilo
1564.	1-propen-3-ilo	2-(2-metiltiazol-4-il)-tiofen-5-ilo
1565.	1-propen-3-ilo	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
1566.	1-propen-3-ilo	1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo
1567.	1-propen-3-ilo	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo
1568.	1-propen-3-ilo	tiazol-2-ilo
1569.	1-propen-3-ilo	4-metiltiazol-2-ilo
1570.	1-propen-3-ilo	4-isopropiltiazol-2-ilo
1571.	1-propen-3-ilo	4-trifluorometiltiazol-2-ilo
1572.	1-propen-3-ilo	5-metiltiazol-2-ilo
1573.	1-propen-3-ilo	5-isopropiltiazol-2-ilo
1574.	1-propen-3-ilo	5-trifluorometiltiazol-2-ilo
1575.	1-propen-3-ilo	2,4-dimetiltiazol-5-ilo
1576.	1-propen-3-ilo	2-acetamido-4-metiltiazol-5-ilo
1577.	1-propen-3-ilo	4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1578.	1-propen-3-ilo	5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1579.	1-propen-3-ilo	4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1580.	1-propen-3-ilo	5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1581.	1-propen-3-ilo	5-trifluorometil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1582.	1-propen-3-ilo	4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1583.	1-propen-3-ilo	5-isopropil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1584.	1-propen-3-ilo	5-trifluorometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo
1585.	1-propen-3-ilo	[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1586.	1-propen-3-ilo	5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo

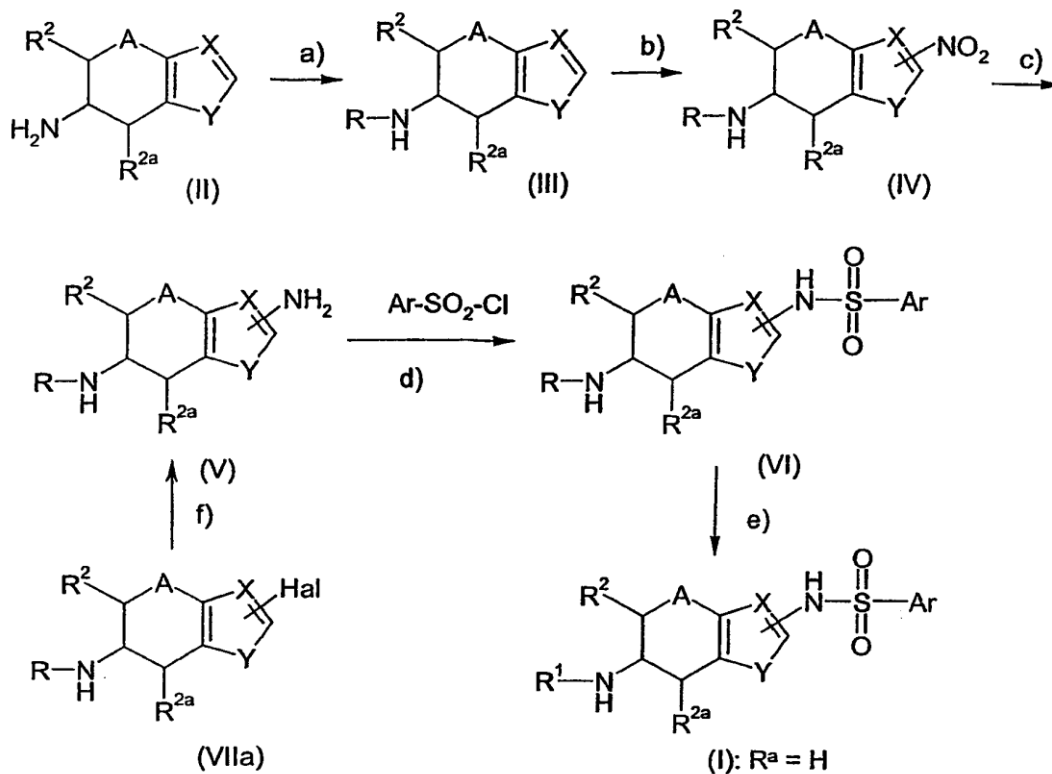
ES 2 436 178 T3

No.	R ¹	Ar
1587.	1-propen-3-ilo	5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1588.	1-propen-3-ilo	5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo
1589.	1-propen-3-ilo	3-bromo-2-cloropirido-5-ilo
1590.	1-propen-3-ilo	2-(4-morfolino)-pirido-5-ilo
1591.	1-propen-3-ilo	2-fenoxipirido-5-ilo
1592.	1-propen-3-ilo	(2-isopropil)-pirimidin-5-ilo
1593.	1-propen-3-ilo	(5-isopropil)-pirimidin-2-ilo
1594.	1-propen-3-ilo	8-quinolilo
1595.	1-propen-3-ilo	5-isoquinolilo
1596.	1-propen-3-ilo	2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo
1597.	1-propen-3-ilo	5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-ilo
1598.	1-propen-3-ilo	3,4-dihidro-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo
1599.	1-propen-3-ilo	benzotiazol-6-ilo
1600.	1-propen-3-ilo	benzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1601.	1-propen-3-ilo	5-clorobenzo[1,2,5]oxadiazolilo
1602.	1-propen-3-ilo	7-clorobenzo[2,1,3]oxadiazol-4-ilo
1603.	1-propen-3-ilo	benzo[2,1,3]tiadiazol-4-ilo

Los compuestos de la fórmula I donde E es NH y R^{1a} es hidrógeno, pueden prepararse por analogía a los métodos los cuales son bien conocidos en la técnica, por ejemplo de las solicitudes de patente internacional citadas en la parte introductoria. Un método preferido para la preparación de los compuestos I se describe en el esquema 1:

5

Esquema 1



10 En el esquema 1, R¹, R², R^{2a}, A, X, Y y Ar tienen los significados dados anteriormente. Hal es halógeno en particular bromo o yodo. R es alquilcarbonilo de C₁-C₃, alquilcarbonilo de C₁-C₃ fluorado o puede también ser un grupo protector de amino PG tal como terc-butoxicarbonilo. Grupos protectores adecuados se describen, por ejemplo, en P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme-Verlag, Stuttgart 2000, Capítulo 6.

15 En la etapa a) del esquema 1 el grupo amino del compuesto de fórmula II se hace reaccionar con un haluro de acilo de C₂-C₄ fluorado opcionalmente en presencia de una base para obtener un compuesto de la fórmula III, en donde R es alquilcarbonilo de C₁-C₃ fluorado opcionalmente. Puede lograrse la acilación por métodos estándar, los cuales se discuten, por ejemplo, en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3^a ed. J. Wiley & Sons, Nueva York 1985, p.370 y 373 (acilación) y p. 1099 f. y en la literatura citada en esta publicación (véase también *Synth. Commun.* 1986, 16, p. 267). De igual forma, el grupo amino puede protegerse por métodos estándar con un grupo protector de amino convencional PG, por ejemplo, haciendo reaccionar II con anhídrido de pivaloilo en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina (para condiciones de reacción véase la literatura citada en P. Kocienski, *Protecting Groups*, loc. cit.).

20 La reacción representada en la etapa b) en el esquema 2 se lleva a cabo bajo 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*, 3^a ed., John Wiley & Sons, Nueva York 1985, pp 468-470 y la literatura citada en ésta).

25 En la etapa c) el grupo nitro en IV se reduce al grupo NH₂ en V. Subsecuentemente, en la etapa c), el grupo NH₂ puede convertirse en un grupo -NR³H, en el cual R³ tiene los significados diferentes de hidrógeno que se especifican para R³. Las condiciones de reacción que son requeridas para la etapa c) corresponden a las condiciones habituales para reducir grupos nitro aromáticos los cuales han sido descritos extensivamente en la

30

literatura (véase, por ejemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª ed., J. Wiley & Sons, Nueva York 1985, p. 1183 y la literatura citada en esta referencia). La reducción se logra, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto nitro IV con un metal tal como hierro, zinc o estaño bajo condiciones de reacción ácida, es decir, utilizando hidrógeno naciente, o utilizando un hidruro complejo tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio, de preferencia en presencia de compuestos de metal de transición de níquel o cobalto como $\text{NiCl}_2(\text{P}(\text{fenil})_3)_2$, o CoCl_2 (véase Ono et al. *Chem. Ind. (Londres)*, 1983 p.480), o utilizando NaBH_2S_3 (véase Lalancette et al. *Can. J. Chem.* 49, 1971, p. 2990), siendo posible llevar a cabo estas reducciones, dependiendo del reactivo dado, en sustancia o en un solvente o diluyente. Alternativamente, la reducción de IV a V 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, 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 a 1 mol por mol del compuesto IV, 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), pp. 1917-1919 y *J. Med. Chem.* 2002, 45(21), pp. 4679-4688. La reacción de IV con cloruro de estaño(II) se lleva a cabo de preferencia en un solvente orgánico inerte, de preferencia un alcohol como metanol, etanol, isopropanol o butanol.

El compuesto V obtenido de esta forma se hace reaccionar con un cloruro de arilclorosulfonilo $\text{Cl-SO}_2\text{-Ar}$, de preferencia en presencia de una base, de acuerdo con los procedimientos estándar en la técnica para obtener el compuesto VI. La reacción representada en el esquema 1 etapa d) se lleva a cabo bajo las condiciones de reacción que son habituales para preparar compuestos de arilsulfonamida o ésteres arilsulfónicos, respectivamente, y que se describen, por ejemplo, en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición., John Wiley & Sons, Nueva York 1985, p 444 y la literatura citada en ésta, *European Journal of Medicinal Chemistry* (1977), 12(1), 81-66, *European J. Org. Chem.* 2002 (13), pp. 2094-2108, *Tetrahedron* 2001, 57 (27) pp. 5885-5895, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2000, 10(8), pp. 835-838 y *Synthesis* 2000 (1), pp. 103-108. La reacción habitualmente se lleva a cabo en un solvente inerte, por ejemplo en un éter, como dietiléter, diisopropiléter, metil-terc-butiléter o tetrahidrofurano, un halohidrocarburo, como diclorometano, un hidrocarburo alifático o cicloalifático, como pentano, hexano o ciclohexano, o un hidrocarburo aromático, como tolueno, xileno, cumeno y similares, o en una mezcla de los solventes mencionados anteriormente. La reacción de V con $\text{Cl-SO}_2\text{-Ar}$ se lleva a cabo habitualmente en presencia de una base auxiliar. Las bases adecuadas son bases inorgánicas, como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o carbonato ácido de sodio o carbonato ácido de potasio, y bases orgánicas, por ejemplo trialkilaminas, como trietilamina, o compuestos de piridina, como piridina, lutidina y similares. Los compuestos posteriores pueden al mismo tiempo servir como solventes. La base auxiliar se emplea habitualmente en al menos cantidades equimolares, basadas en el compuesto de amina V.

Los compuestos de amina de la fórmula V pueden también prepararse a partir de los compuestos de bromo correspondientes VIIa haciendo reaccionar VIIa con una sal de metal alcalino de una bis(trialquilil)amina como bis(trimetilil)amida de litio en presencia de un catalizador de paladio e hidrólisis subsecuente. Un ejemplo para un catalizador de paladio adecuado es tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), opcionalmente en presencia de una tri(sustituida)fosfina, por ejemplo, triarilfosfina 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(trialquilil)amida de metal alcalino puede realizarse por analogía a un acoplamiento de Buchwald-Hartig, la bis(trialquilil)amida de metal alcalino puede generarse *in situ* de la amina correspondiente mediante 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 simplemente se logra mediante elaboración acuosa.

Si R es opcionalmente alquilcarbonilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$ fluorado, el grupo carbonilo en estos compuestos puede reducirse a una porción CH_2 ya sea con diborano, borano-dimetilsulfuro o hidruro de litio y aluminio para obtener compuestos de la fórmula general I, en donde R es CH_2 - (opcionalmente alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$ fluorado) (véase por ejemplo también *J. Heterocycl. Chem.* 1979, 16, p. 1525). El grupo carbonilo puede también hacerse reaccionar con un agente fluorante para obtener un compuesto I en donde R^1 es 1,1-difluoroalquilo.

Si R es un grupo protector, este grupo puede disociarse por métodos estándar, por lo cual se obtiene un compuesto de la fórmula I, en donde tanto R^1 como R^{1a} son hidrógeno. Este compuesto puede hacerse reaccionar, de una manera conocida, en el sentido de una alquilación, con un compuesto $\text{R}^1\text{-L}$. En este compuesto, R^1 es alquilo de $\text{C}_2\text{-C}_4$, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_4$, alqueno de $\text{C}_3\text{-C}_4$, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_4$ fluorado, alqueno de $\text{C}_3\text{-C}_4$ fluorado y L es un grupo saliente nucleofílicamente desplazable, por ejemplo, halógeno, trifluoroacetato, alquilsulfonato, arilsulfonato, alquilsulfato y similares. Las condiciones de reacción que son requeridas para la alquilación han sido descritas adecuadamente, por ejemplo en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett.* 2002, 12(7), pp. 2443-2446 y también 2002, 12(5), pp. 1917-1919.

La introducción de alquilo de $\text{C}_2\text{-C}_4$ o alquilo de $\text{C}_2\text{-C}_4$ fluorado como un radical R^1 en un compuesto de fórmula I, en donde tanto R^1 como R^{1a} son hidrógeno, puede también lograrse, en el sentido de una aminación reductora, haciendo reaccionar I [$\text{R}^1 = \text{R}^{1a} = \text{H}$] con una cetona adecuada o aldehído en presencia de un agente de reducción, por ejemplo en presencia de un borohidruro como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o

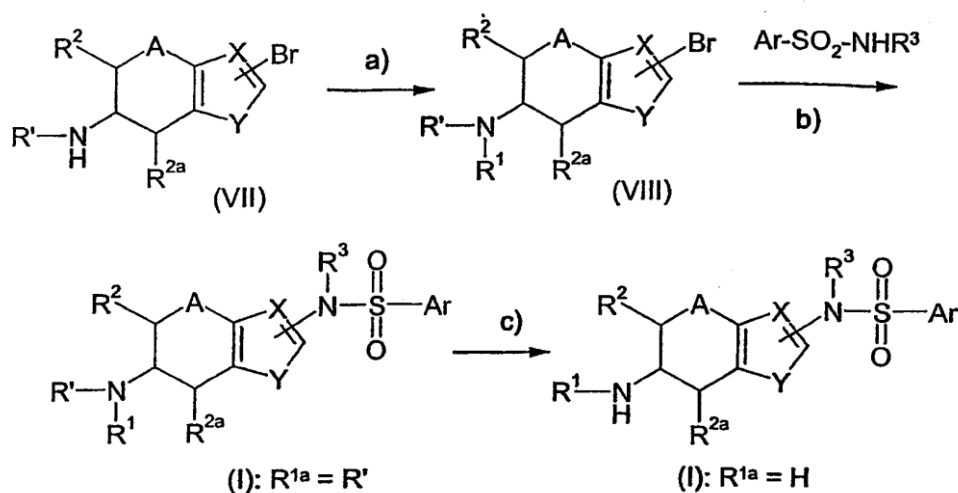
triacetoxiborohidruo de sodio. La persona experta es familiar con las condiciones de reacción que se requieren para una aminación reductora, por ejemplo de *Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett.* 2002, 12(5), pp. 795-798 y 12(7) pp. 1269-1273.

- 5 Una persona experta apreciará, que un compuesto I, en donde R^1 es alquenilo puede convertirse a un compuesto en donde R^1 es alquilo o alquilo fluorado por hidrogenación o por adición de fluoruro de hidrógeno o por fluoración con agentes fluorantes adecuados como XeF_2 o CoF_3 .

Una persona experta apreciará además, que un radical R_3 , que es diferente de hidrógeno, puede introducirse en cualquier compuesto I del esquema I o en una etapa anterior de la síntesis por una alquilación convencional.

- 10 Los compuestos de la fórmula general I, en donde E es $N-R^3$ puede también obtenerse por la ruta sintética descrita en el esquema 2.

Esquema 2:



- 15 En el esquema 2, R^1 es un grupo protector de amino o tiene uno de los significados dados para R^{1a} , con la condición de que R^1 es diferente de hidrógeno. R^2 , R^{2a} , R^3 , A , X , Y y Ar tienen los significados dados anteriormente.

En la etapa a) del esquema 2 se introduce un radical R^1 en un compuesto VII ya sea por acilación o por alquilación como se describe para el esquema 1.

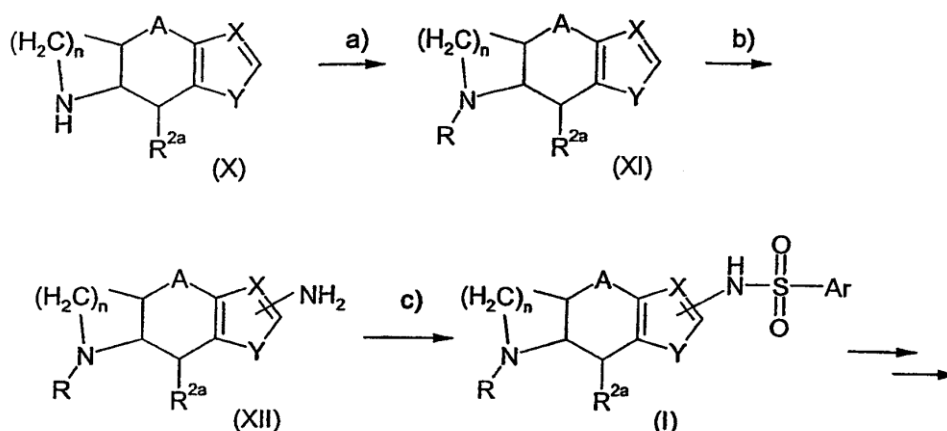
- 20 En la etapa b) del esquema 2, se hace reaccionar el compuesto VIII con una arilsulfonilamida $Ar-SO_2-NH_2$ o la sal de litio del mismo en presencia de un compuesto de paladio(0) como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) en presencia de una tri(sustituida)fosfina, por ejemplo una triarilfosfina como trifenilfosfina o tritolilfosfina, tri(ciclo)alquilfosfina como tris-*N*-butilfosfina, tris(terc-butil)fosfina o tris(ciclohexilfosfina), de preferencia en presencia de una base tal como hidruo de sodio de acuerdo con el método descrito en *J. Org. Chem.*, 68 (2993) pp 8274-8276, y descrito más adelante.

- 25 Si R^1 es un grupo protector de amino, R^1 puede disociarse por métodos estándar para obtener un compuesto de la fórmula I, en donde R^{1a} es hidrógeno (etapa c).

Una persona experta apreciará, que los compuestos I del radical R^1 mostrados en el esquema 2, pueden modificarse además como se describe para el esquema 1.

- 30 Los compuestos de la fórmula I, en donde R^{1a} y R^2 juntos son $(CH_2)_n$ con n siendo 2 ó 3 pueden prepararse de una manera similar al método descrito en el esquema 1 iniciando a partir de un compuesto de la fórmula IX, por el método descrito en el esquema 3:

Esquema 3:



En el esquema 3, R^{2a} , n, A, X, Y y Ar tienen los significados dados anteriormente. R es un radical R^1 o un grupo protector de amino. En particular R^1 es alquilcarbonilo de C_1 - C_3 . En la etapa a) se introduce un radical R^1 en el compuesto X por un método que corresponde a los métodos descritos para la etapa e) en el esquema 1. El compuesto XI se convierte al compuesto de amina XII por una secuencia de nitración/reducción descrita para las etapas b y c del esquema 1. La etapa c) del esquema 3 puede realizarse por analogía a un método descrito para la etapa d en el esquema 1.

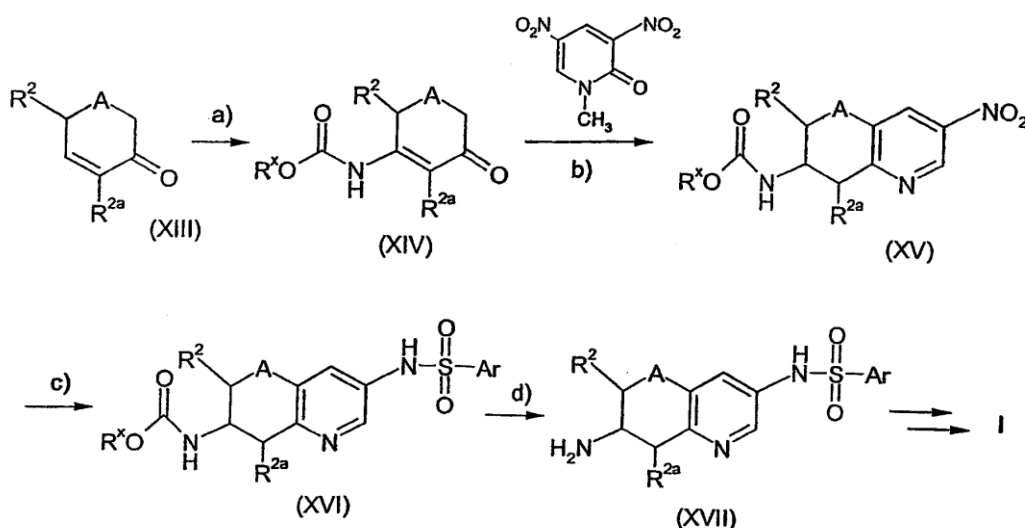
5

10

Una persona experta apreciará que el compuesto I del esquema 3 puede hacerse reaccionar además como se describe para el esquema 1. Una persona experta apreciará además, que los compuestos en donde R^{1a} y R^{2a} juntos son $(CH_2)_n$, pueden prepararse por un procedimiento similar.

Los compuestos de la fórmula I, donde X es CH, Y es N=CH y E es NR^3 pueden también obtenerse por el procedimiento sintético descrito en el esquema 4:

Esquema 4:



15

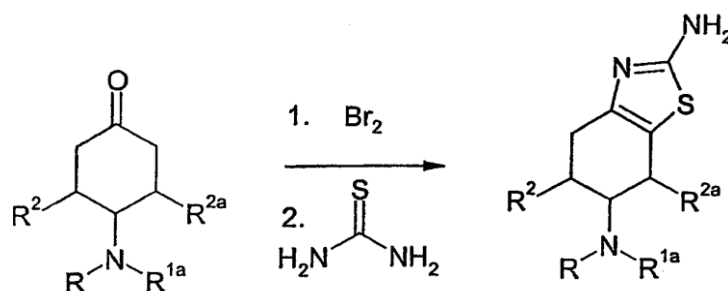
20

Iniiciando a partir de la ciclohex-2-enona XIII (o la piranona correspondiente ($A=O$) o tianona ($A=S$)), la adición selectiva de Michael de un carbamato $R^xO-C(O)-NH_2$, en presencia de un nitrato de bismuto, genera la β -amino cetona XIV necesaria (etapa a, véase por ejemplo (J. Org. Chem. 2003, 68, 2109-2114). En la etapa b), el compuesto XIV se somete a la reacción de Tohdá con dinitropiridona para dar el derivado XV de nitro azabíclico (etapa c), véase, por ejemplo Bull. Chem. Soc. Jpn. 1990, 63, 2820-2827; J. Med. Chem. 1996, 39, 2844-2851; Synth. Commun. 2001, 31, 787-797; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 529-532). Esto genera una mezcla de los isómeros 5- y 7-amino que pueden separarse ya sea como el producto amina o sulfonamida. La mezcla puede reducirse luego a la amina por los métodos descritos para la etapa b en el esquema 2, por ejemplo vía cloruro de estaño o hidrogenación catalítica (por ejemplo, Pd- C/H_2) y convertirse subsecuentemente a la sulfonamida deseada

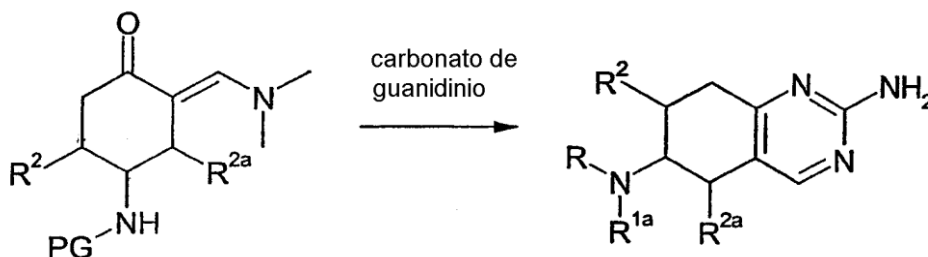
por la reacción con el cloruro de sulfonilo apropiado como se describe para la etapa b) en el esquema 1 para producir un compuesto de la fórmula XVI. La amina XVI puede generarse por disociación del carbamato en presencia de un ácido como ácido trifluoroacético y convertirse a los derivados de N-alquilo objetivo por procesos de alquilación, acilación/reducción o aminación reductora, como se describe para el esquema 1.

5 Los compuestos de las fórmulas II, VII y X son conocidos en la técnica o pueden prepararse en el caso de VII por protección de amino subsecuente de las aminas correspondientes y bromación. La preparación de los compuestos X puede lograrse por ejemplo por el método descrito en Organic Process Research and Development 7(6) (2003) 904-912.

10 Los compuestos V, en donde R es alquilcarbonilo, A es CH₂, X es N e Y es S, pueden prepararse por el siguiente esquema de reacción:

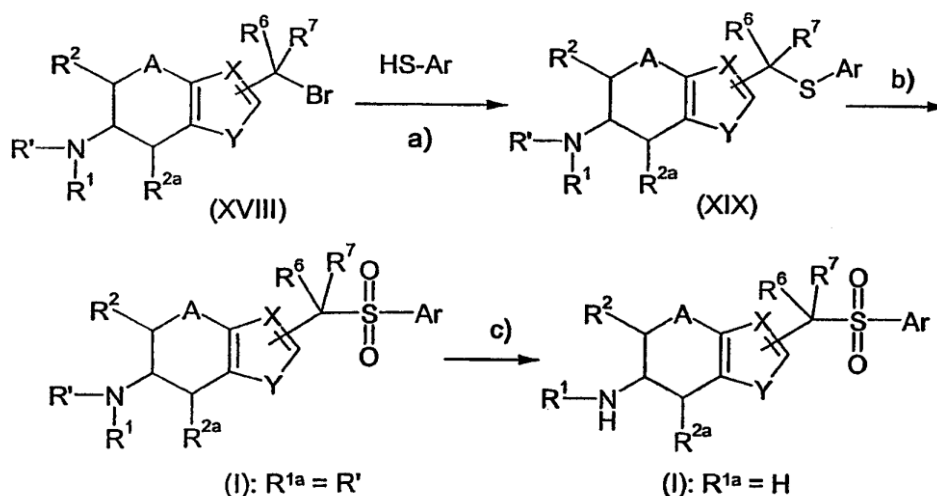


Los compuestos V, en donde R es un grupo protector de amino PG, A es CH₂, X es N e Y es CH=N, pueden prepararse por el siguiente esquema de reacción:



15 Los compuestos de la fórmula I donde E es CR⁶R⁷ pueden prepararse como se describe en el esquema 5:

Esquema 5:



20 En el esquema 5, R¹, R², R^{2a}, R⁶, R⁷, Ar, A, X e Y tienen los significados dados anteriormente. R¹ es un radical R^{1a} o un grupo protector. De acuerdo con el esquema 5, se hace reaccionar el compuesto XVIII en la etapa b) con un compuesto mercapto HS-Ar en presencia de una base, como hidruro de sodio o alcóxido de sodio o con una sal de metal alcalino del mismo produciendo así un compuesto tioéter XIX. La porción tioéter en el compuesto se

oxida a una porción de sulfona, por ejemplo por oxona (etapa b). Si R' es un grupo protector, R' puede disociarse, obteniendo así el compuesto I, en donde R^{1a} es H. Una persona experta entenderá que I puede transformarse además como se describe para el esquema 1.

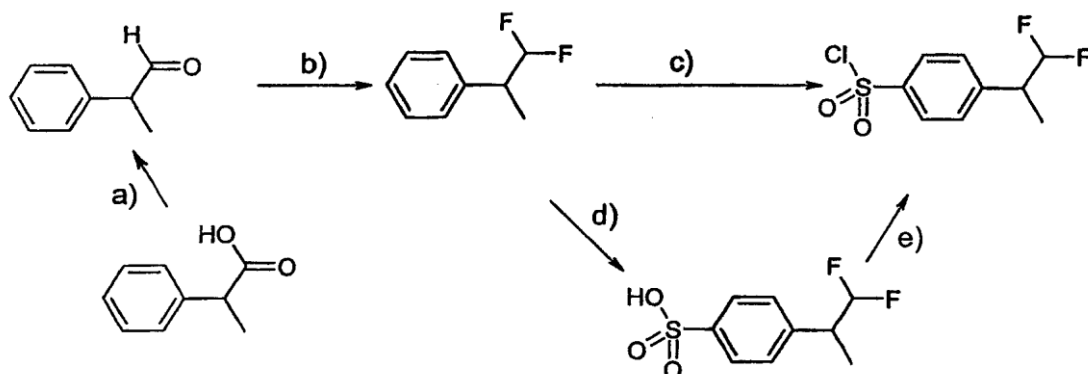
5 Una persona experta apreciará fácilmente que los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse de compuestos estructuralmente similares mediante la interconversión del grupo funcional. En particular radicales R^a unidos a N pueden introducirse en compuestos de la fórmula I haciendo reaccionar el compuesto halogenado 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, de preferencia también en presencia de un catalizador de paladio en términos de una reacción de Buchwald-Hartwig.

10 Si no se indica de otra manera, las reacciones descritas anteriormente son en general llevadas a cabo en un solvente a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del solvente empleado. Alternativamente, la energía de activación que se requiere para la reacción puede introducirse en la mezcla de reacción utilizando microondas, algo que ha 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, p. 9199 ff. P. 9225 ff. y también, de una manera general, "Microwaves in Organic Synthesis", André Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002.

20 Los cloruros de sulfonilo Cl-SO₂-Ar son ya sea disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con los métodos sintéticos estándar. 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 Cl-SO₂-Ar, llevando un radical sustituido de 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, es transformado a un grupo saliente que se reemplaza luego 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 subsecuente 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 se transforman luego a los cloruros de sulfonilo con, por ejemplo, ácido clorosulfónico, pentacloruro de fósforo (Eur. J. Med. Chem., 2002, 36, 809-828) y similares, produce el cloruro de sulfonilo deseado (Tetrahedron Letters, 1991, 33, 50 7787-7788)). Los cloruros de sulfonilo pueden también prepararse por diazotación del precursor de aminas adecuado Ar-NH₂ con nitrito de sodio bajo condiciones ácidas y reacción con dióxido de azufre en ácido acético (esquema (iii); J. Org. Chem., 1960, 25, 1824-26); por oxidación de heteroaril-tioles adecuados HS-Ar o heteroaril-bencil-tioéteres C₆H₅-CH₂-S-Ar con cloro (Synthesis, 1998, 36-38; J. Am. Chem. Soc., 1950, 74, 4890-92); directamente a los cloruros de sulfonilo correspondientes. Los otros son conocidos en la técnica o pueden prepararse por métodos estándar. Por ejemplo, las mercapto-pirimidinas o precursores de pirimidinil-benciltióter pueden por ejemplo prepararse de acuerdo con la literatura (Chemische Berichte, 1960, 1208-11; Chemische Berichte, 1960, 95, 230-235; Collection Czechoslow. Chem. Comm., 1959, 24, 1667-1671; Austr. J. Chem., 1966, 19, 2321-30; Chemiker-Zeitung, 101, 6, 1977, 305-7; Tetrahedron, 2002, 58, 887-890; Synthesis, 1983, 641-645).

40 En los siguientes esquemas 6 a 8 se muestran varias rutas que son adecuadas para preparar cloruros de bencensulfonilo que llevan un radical de propilo fluorado.

Esquema 6:

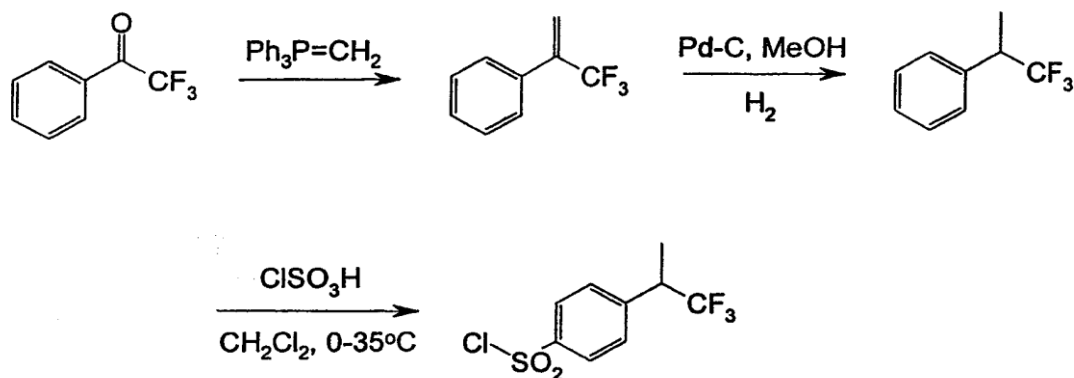


45 El intermediario de cloruro de 4-(1,1-difluoropropan-2-il)bencen-1-sulfonilo puede prepararse del ácido 2-fenilpropionico disponible comercialmente. En la primera etapa a) el ácido 2-fenilpropánico se convierte al alquiléster por esterificación con un alcohol (por ejemplo metanol o etanol) bajo catálisis de ácida (por ejemplo HCl, SO₂Cl₂). El éster puede reducirse al 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)bencensulfonilo bien por clorosulfonilación directa con ácido clorosulfónico (Heterocycles, 2001, 55, 9, 1789-1803; J. Org. Chem., 2000, 65, 1399-1406)(etapa c) o por 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); mediante la diazotización de precursores de amina adecuados con nitrito de sodio bajo condiciones ácidas y reacción con dióxido de azufre en ácido acético (J. Org. Chem., 1960, 25, 1824-26); oxidación de 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 6 puede también realizarse utilizando ácido (R)-2-fenilpropánico y ácido (S)-2-fenilpropánico respectivamente para dar los cloruros de 4-(1,1-difluoropropan-2-il)bencen-1-sulfonilo quirales correspondientes.

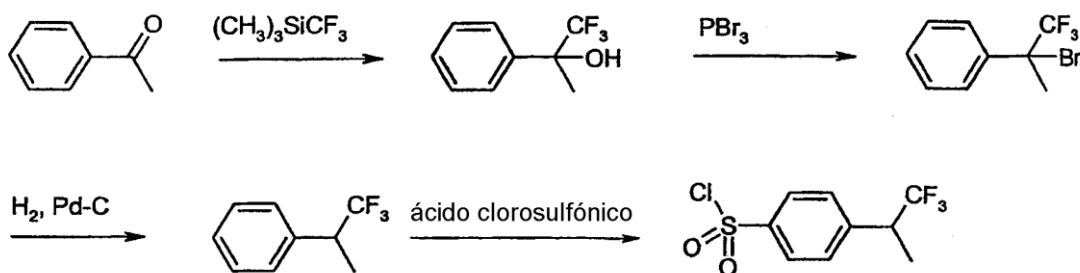
Esquema 7:



El intermediario de cloruro de 4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benceno-1-sulfonilo puede prepararse de la 2,2,2-trifluoro-1-feniletanona comercialmente disponible mediante una ruta sintética mostrada en el esquema 7. La cetona puede convertirse al 3,3,3-trifluoro-2-fenilpropeno por una reacción de Wittig con un iluro adecuado tal como metilentrifenilfosfano (preparado por reacción de haluro de metiltrifenilfosfonio y una base adecuada tal como diisopropilamida de litio o terc-butóxido de potasio) o de acuerdo con 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 al cloruro de sulfonilo por los métodos descritos en el esquema 6.

La síntesis del esquema 7 puede también 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)benceno-1-sulfonilo quirales correspondientes.

Esquema 8:



- 5 El cloruro de 4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)benceno-1-sulfonilo puede también prepararse de la 1-fenil-etanona comercialmente disponible por un procedimiento de cuatro etapas como se muestra en el esquema 8. La cetona puede convertirse al intermediario 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 puede luego convertirse al 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 seguida por conversión al cloruro de sulfonilo por los métodos discutidos anteriormente.
- 10 Los ejemplos de solventes que pueden utilizarse son éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, metil terc-butiléter o tetrahidrofurano, solvente 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.
- 15 Si se desea, es posible para una base estar presente para neutralizar protones que se liberan en las reacciones. Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato ácido de sodio o carbonato ácido 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. Los compuestos finales pueden al mismo tiempo servir como solventes.
- 20 El producto crudo se aísla de una manera habitual, por ejemplo por filtración, destilación del solvente o extracción de la mezcla de reacción, etc. Los compuestos resultantes pueden purificarse de una manera habitual, por ejemplo por medio de recristalización de un solvente, por medio de cromatografía o por medio de convertir en una sal de adición de ácido.
- 25 Las sales de adición de ácido se preparan de una manera habitual al mezclar la base libre con un ácido correspondiente, cuando es apropiado en solución en un solvente 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.
- 30 Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I son sorprendentemente ligandos del receptor de dopamina D₃ altamente selectivos que, debido a su baja afinidad para otros receptores tales como receptores de D₁, receptores de D₄, receptores α1-adrenérgicos y/o α2-adrenérgicos, receptores muscarinérgicos, receptores de histamina, receptores de opio y, en particular, receptores de dopamina D₂, ocasionan efectos secundarios inferiores de lo que producen los neurolépticos clásicos, los cuales son antagonistas del receptor 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 antagonística parcial.
- 35 La alta afinidad de los compuestos de acuerdo con la invención para receptores D₃ se refleja en constantes de enlace del receptor *in vitro* muy bajas (valores K_i(D₃)) de como regla menor de 50 nM (nmol/l), de preferencia de menos de 10 nM y, en particular de menos de 5 nM. El desplazamiento de [¹²⁵I]-yodosulprida puede, por ejemplo, utilizarse en estudios de enlace del receptor para determinar afinidades de enlace para los receptores D₃.
- 40 La selectividad de los compuestos de acuerdo con la invención, es decir, la relación K_i(D₂)/K_i(D₃) de las constantes de enlace del receptor, es como regla de al menos 50, de preferencia al menos 100, aún mejor al menos 150. El desplazamiento de [³H]SCH23390, [¹²⁵I]yodosulprida o [¹²⁵I]espiperona puede utilizarse, por ejemplo, para llevar a cabo estudios de enlace del receptor en los receptores D₁, D₂ y D₄.
- 45 Debido a su perfil de enlace, 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 efectivos para tratar aquellos trastornos o enfermedades médicas en el cual el ejercer una influencia en (modular) los receptores de dopamina D₃ da lugar a una mejora en el cuadro clínico o para la enfermedad que se está curando. Los ejemplos de estas enfermedades son trastornos o enfermedades del sistema nervioso central.
- 50 Trastornos o enfermedades del sistema nervioso central son entendidos 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 como regla consideradas como condiciones o funciones patológicas y que pueden manifestarse ellas mismas en la forma de signos, síntomas y/o disfunciones particulares. Mientras que el tratamiento de acuerdo con la invención puede estar dirigido hacia trastornos individuales, es decir, anomalías o condiciones patológicas, también es posible para diversas anomalías, que pueden enlazarse causativamente entre sí, estén combinadas en patrones, es decir síndromes que pueden tratarse de acuerdo con la invención.
- 55 Los trastornos que pueden tratarse de acuerdo con 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

5 exógena, por ejemplo en asociación con alteraciones metabólicas, infecciones y endocrinopatologías; psicosis
 10 endógena, como esquizofrenia y esquizotipo y alteraciones delusorias; alteraciones afectivas, como depresiones,
 manía y/o condiciones depresivas maníacas; 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 consciencia, alteración del grado de consciencia, consciencia 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 cuyo inicio se basa 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 cognitivas, por ejemplo problemas de aprendizaje y memoria (función cognitiva 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 de acuerdo con la invención también incluyen enfermedad de Parkinson
 y epilepsia y, en particular, las alteraciones afectivas asociadas con las mismas.

15 Las enfermedades por adicción incluyen trastornos psíquicos y alteraciones de la conducta que son
 causadas por el abuso de sustancias psicotrópicas, tales como 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). Los ejemplos de sustancias adictivas son: opioides (por ejemplo morfina, heroína y codeína),
 cocaína; nicotina; alcohol; sustancias que interactúan con el complejo del canal de cloro GABA, sedantes,
 20 hipnóticos y tranquilizantes, por ejemplo benzodiazepinas; LSD; cannabinoides; estimulantes psicomotores, tales
 como 3,4-metilendioxi-N-metilamfetamina (éxtasis); amfetamina y sustancias como amfetamina tales como
 metilfenidato y otros estimulantes que incluyen cafeína. Las sustancias adictivas que se consieran particularmente
 son opioides, cocaína, amfetamina o sustancias como amfetamina, nicotina y alcohol.

25 Con respecto al tratamiento de enfermedades por adicción, se da preferencia particularmente a aquellos
 compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I que ellos mismos no poseen ningún efecto psicotrópico.
 Esto puede observarse también en una prueba que utiliza ratas, las cuales, después de haberles administrado
 compuestos que pueden ser usados de acuerdo con la invención, reducen su administración propia de sustancias
 psicotrópicas, por ejemplo cocaína.

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

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el tratamiento se dirige, en particular, hacia aquellos
 trastornos que pueden ser influenciados, dentro del sentido de un tratamiento de expediente medicinal, por la unión
 de diseños de enlace de preferencia administrados exógenamente (ligandos) a los receptores de dopamina D₃.

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

40 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse para tratar una variedad de signos, síntomas
 y/o disfunciones que están asociados con los trastornos del sistema nervioso central y, en particular, las condiciones
 mencionadas anteriormente. Estos signos, síntomas y/o disfunciones incluyen, por ejemplo, una relación
 desequilibrada de la realidad, ausencia de perspicacia y habilidad para cumplir las normas sociales habituales o las
 demandas requeridas por la vida, cambios en temperamento, cambios en impulsos individuales, tales como hambre,
 45 sueño, sed, 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, escasez de expresión facial, habla monótona,
 depresiones, apatías, espontaneidad y carácter decisivo impedidos, habilidad de asociación empobrecida, ansiedad,
 agitación nerviosa, tartamudear, fobia social, trastornos de pánico, síntomas de abstinencia en asociación con
 50 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,
 55 síntomas y/o disfunciones. El tratamiento puede ser orientado 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.

Por lo tanto los compuestos de acuerdo con 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 D₃, los compuestos I de acuerdo con la invención son también adecuados para tratar alteraciones de función renal, en particular alteraciones de la función renal que son causadas por diabetes mellitus (véase WO 00/67847) y, especialmente, nefropatía diabética.

Dentro del contexto del tratamiento, el uso de acuerdo con la invención de los compuestos deseados implica un método. En este método, una cantidad efectiva de uno o más compuestos, como regla formulados de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria, se administra al individuo que es tratado, de preferencia un mamífero, en particular un ser humano, animal productivo o animal doméstico. Si dicho tratamiento se indica o no y en qué forma éste se lleva a cabo, depende del caso del individuo y se somete a valoración médica (diagnóstico) que toma en consideración signos, síntomas y/o disfunciones que están presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o disfunciones particulares, y otros factores.

Por regla general, el tratamiento se efectúa por medio de administración diaria única o repetida, mientras sea apropiado junto, o alternante, con otros compuestos activos o preparaciones que contienen el compuesto activo de tal manera que una dosis diaria de preferencia de aproximadamente 0,1 a 1.000 mg/kg de peso corporal, en el caso de administración oral, o desde aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal, en el caso de administración parenteral, se suministra a un individuo que es tratado.

La invención también se refiere a la producción de composiciones farmacéuticas para tratar a un individuo, de preferencia a un mamífero, en particular a un ser humano, animal productivo o animal doméstico. De esta forma, los ligandos son administrados habitualmente en la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable junto con al menos un compuesto de acuerdo con la invención y, cuando sea apropiado, otros compuestos activos. Estas composiciones pueden, por ejemplo, administrarse oralmente, rectalmente, transdérmicamente, subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente o intranasalmente.

Los ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas son formas medicinales sólidas, tales como polvos, gránulos, tabletas, en particular tabletas de película, pastillas, sobrecitos (sachets), sellos, tabletas recubiertas 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 soluciones, 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 de acuerdo con la invención. Además, es también posible usar liposomas o microesferas.

Cuando se producen las composiciones, los compuestos de acuerdo con la invención son mezclados opcionalmente o diluidos 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.

Los excipientes adecuados se listan en las monografías medicinales especializadas. Además, las formulaciones pueden comprender portadores farmacéuticamente aceptables o sustancias auxiliares habituales, tales como deslizantes; agentes humectantes; agentes emulsificantes y de suspensión; conservantes; antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizadores de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes de enmascaramiento o encubridores del olor; correctivos del sabor; resina; hidrocoloidales; solventes; solubilizadores; agentes neutralizantes; aceleradores de difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes regrasientos y sobregrasientos; materias primas para ungüentos, cremas o aceites; derivados de silicona; auxiliares esparcidores; estabilizadores; esterilizantes; bases de supositorio; auxiliares de tabletas, tales como aglutinantes, rellenos, deslizantes, desintegrantes o recubrimientos; propelentes; agente de secado; opacificadores; espesantes; ceras; plastificantes y aceites minerales blancos. Una formulación a este respecto se basa en el conocimiento especialista como se describe, por ejemplo, en Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Enciclopedia de sustancias auxiliares para farmacéuticos, cosméticos y campos relacionados], 4^a edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención sin limitarla.

Los compuestos se caracterizaron ya sea vía RMN de protones en d₆-dimetilsulfóxido o d-cloroformo en un instrumento de RMN de 400 MHz ó 500 MHz (Bruker AVANCE), o por espectrometría de masas, en general registrados por medio de CLAP-EM (HPLC-MS) 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 refiere a los desplazamientos químicos (δ) expresados en partes por millón (ppm). El área relativa de los desplazamientos en el espectro de RMN ¹H corresponde al número de átomos de hidrógeno para un tipo funcional particular en la molécula. La naturaleza del desplazamiento, respecto a multiplicidad, se indica como singlete (s), singlete amplio (s, br.), doblete (d), doblete amplio (d br.), triplete (t), triplete amplio (t br.), cuartete (q), quintete (quint.) y multiplete (m).

Ejemplos de Preparación:

I. Preparación de intermediarios

a. Preparación de cloruros de sulfonilo

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

5 a.1.1 (S)-2-fenil-propiléster del ácido tolueno-4-sulfónico

A una solución de 20 g de (S)-(-)-2-fenil-1-propanol en 240 ml de diclorometano se agregó en porciones 28 g de cloruro de p-toluenosulfonilo (146,8 mmoles). 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 el solvente se evaporó bajo presión reducida para producir 43 g del compuesto del título.

10 RMN-¹H (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).

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

15 9,62 g de (S)-2-fenil-propiléster del ácido tolueno-4-sulfónico (33,13 mmoles) se disolvieron en 80 ml de polietilenglicol 400. Se agregaron 9,62 g de fluoruro de potasio (165,6 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 días y otros 2 días a 55-70°C. La reacción se trató con 150 ml de solución de cloruro de sodio acuoso, saturado, se extrajo tres veces con dietiléter, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se evaporó el solvente bajo presión reducida. El producto crudo se purificó vía cromatografía en gel de sílice utilizando 15% de ciclohexano/acetato de etilo como eluyente. Se aislaron 2,85 g del producto deseado, que contenía ~ 25% del producto de eliminación lateral.

20 RMN-¹H (CDCl₃, 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).

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

25 3,5 g de ((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-benceno (25,32 mmoles) se disolvieron en 80 ml de diclorometano. A 0-5°C, se agregaron en gotas 11,81 g de ácido clorosulfónico (101,31 mmoles), disueltos en 20 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y 2 horas a 30°C. El solvente se evaporó. Se agregaron al residuo 150 ml de dietiléter, se lavó una vez con 150 ml de agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó vía cromatografía en gel de sílice con n-heptano-diclorometano (6:4) como eluyente para dar 1,5 g del compuesto del título.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 4,5 (dd, 2H), 3,25 (m, 1H), 1,4 (d, 3H).

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

a.2.1 (R)-2-Fenil-propiléster del ácido tolueno-4-sulfónico

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

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

35 Se preparó el compuesto del título 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 (S)-2-fenil-propiléster del ácido tolueno-4-sulfónico.

RMN-¹H (CDCl₃, 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).

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

40 Se disolvieron 1,3 g de ((R)-2-fluoro-1-metil-etil)-benceno (9,4 mmoles) en 50 ml de diclorometano. A 0-5°C, se agregaron en gotas 1,1 g de ácido clorosulfónico (9,4 mmoles), disueltos en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0-5°C y luego se agregó a una solución de 2,15 g de pentacloruro de fósforo disuelto en 40 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0-5°C y 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se evaporó, se agregaron 100 ml de dietiléter, se lavó una vez la mezcla con 150 ml de agua, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó vía cromatografía de gel de sílice con n-heptano-diclorometano (1:1) como eluyente para dar 0,261 g del compuesto del título.

45 RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 4,5 (dd, 2H), 3,25 (m, 1H), 1,4 (d, 3H).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 4,5 (dd, 2H), 3,25 (m, 1H), 1,4 (d, 3H).

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

Siguiendo el procedimiento análogo al que se utiliza 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.

5 RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 4,5 (dd, 2H), 3,25 (m, 1H), 1,4 (d, 3H).

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

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

10 Se suspendieron 4 g de ácido 3-fenilglutárico (19,21 mmoles) en 350 ml de diclorometano. A temperatura ambiente, se agregaron 6,5 g de difluoruro de xenón (38,42 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La fase orgánica se lavó una vez con 975 ml de carbonato ácido de sodio acuoso al 6%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo restante se destiló en un baño de temperatura de 123°C a 21 mm para producir 0,78 g del compuesto del título que contenía ~ 50% de 4-(2-Fluoro-1-metil-etil)-benceno.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 7,2-7,4 (m, 5H), 4,6-4,8 (dd, 4H), 3,3 (m, 1H).

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

Siguiendo los procedimientos análogos al que se utiliza 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.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 8,05 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 4,75 (dd, 4H), 3,4 (m, 1H).

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

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.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,45 (m, 2H).

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

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

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 8,05 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 3,5 (q, 2H).

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

a.7.1 (3-Fluoropropil)-benceno

30 Se disolvieron 15,6 g de trifluoruro de dietilamino-azufre (DAST, 96,91 mmoles) en 18 ml de diclorometano. A 0-5°C, se agregaron en gotas 12 g de 3-fenil-1-propanol (88,1 mmoles) disuelto en 30 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, y, después de la adición de 30 ml de diclorometano, se vertió en 100 ml de agua con hielo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por destilación en un baño de temperatura de 106°C a 20 mm para producir 7,4 g del compuesto del título.

35 RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 7,1-7,3 (m, 5H), 4,4 (dt, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,0 (m, 2H).

a.7.2 Cloruro de 4-(3-fluoropropil)-bencenosulfonilo

40 Se disolvieron 4,1 g de (3-fluoro-propil)-benceno (29,67 mmoles) en 40 ml de diclorometano. A 0-5°C, se agregaron en gotas 6,91 g de ácido clorosulfónico (59,34 mmoles), disueltos en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 0-5°C y luego se agregó a una solución de 6,8 g de pentacloruro de fósforo (32,63 mmoles) disuelto en 50 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5-10°C. Se evaporó el solvente, se agregaron 150 ml de dietiléter, se lavó una vez con 150 ml de agua con hielo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó vía cromatografía de gel de sílice con n-heptano-diclorometano (11:9) como eluyente para dar 5,5 g del compuesto del título.

45 RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 7,95 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 4,5 (dt, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,05 (m, 2H).

a.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 solamente se utilizaron 1,1 equivalentes de pentacloruro de fósforo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

5 a.9 Cloruro de 3-bromo-4-trifluorometoxi-bencenosulfonilo

Se disolvieron 2,0 g de 1-bromo-2-(trifluoro-metoxi)benceno (8,3 mmoles) en 30 ml de diclorometano. A 0-5°C, se agregaron en gotas 1,06 g de ácido clorosulfónico (9,13 mmoles), disuelto en 3 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron 5,5 equivalentes adicionales de ácido clorosulfónico en diclorometano para llevar la reacción hasta la consumación. Se siguió la elaboración estándar y la cromatografía de gel de sílice con n-heptano-diclorometano (6:4) como eluyente dio 2,19 g del compuesto del título.

10

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 8,3 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,5 (dd, 1H).

a.10 Cloruro de 4-(2-fluoroetil)-bencenosulfonilo

a.10.1 (2-Fluoroetil)-benceno

15 Se obtuvieron 6,8 g del compuesto del título de 2-fenil-etanol comercialmente disponible siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis de (3-fluoropropil)-benceno.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 7,1-7,3 (m, 5H), 4,6 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,9 (m, 1H).

a.10.2 Cloruro de 4-(2-fluoroetil)-bencenosulfonilo

20 Se obtuvieron 3,55 g siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis de cloruro de 4-((R)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 4,7 (dt, 2H), 3,05-3,2 (dt, 2H).

a.11 Cloruro de 5-propiltiofen-2-sulfonilo

25 Siguiendo los procedimientos análogos al que se utilizan para la preparación de cloruro de (3-fluoro-propil)-bencenosulfonilo, pero utilizando solamente 1 equivalente de pentacloruro de fósforo, se preparó el compuesto del título.

RMN-¹H (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).

a.12 Cloruro de 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonilo

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

30 Se disolvió 1 g de 2-fenilmalonaldehído (6,75 mmoles) en 25 ml de etanol. Se agregaron 0,36 ml de N-metil-hidracina (6,75 mmoles), la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 4 horas, el solvente se evaporó bajo presión reducida para producir 1,09 g del producto.

ESI-EM: 159,1 [M+H]⁺

RMN-¹H (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)

a.12.2 Cloruro de 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencenosulfonilo

35 Se disolvieron 0,5 g de 1-metil-4-fenil-1H-pirazol (3,16 mmoles) en 20 ml de diclorometano. A 0°C, se agregaron 0,232 ml de ácido clorosulfónico y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo. Se agregaron 0,7 ml adicionales de ácido clorosulfónico, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego durante 90 minutos a 50°C. Las dos fases se separaron y la capa inferior se colocó en hielo, se extrajo dos veces con dietiléter, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para producir 0,496 g del producto.

40

RMN-¹H (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).

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

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

45 Se preparó sobre 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]⁺

RMN-¹H (DMSO): 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:

5 EM (ESI) m/z: 273,1 [M+H]⁺

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

Se preparó sobre una escala de 11 g siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 6. El cloruro de 2-(1,1-difluoropropan-2-il)benceno-1-sulfonilo es un subproducto de la reacción.

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

EM (ESI) m/z: 255,0 [M+H]⁺

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

RMN-¹³C (DMSO): 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)benceno-1-sulfonilo:

15 Aislado por cromatografía en una escala de 110 mg.

EM (ESI) m/z: 255,0 [M+H]⁺

RMN-¹H (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).

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

20 II. Preparación de compuestos I

EJEMPLO 1

(R)-N-[7-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-propionamida

1.1 (R)-N-(1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-2-il)-propionamida

25 Una solución de clorhidrato de (R)-2-aminotetralina (2,50 g, 13,6 mmoles) y trietilamina (3,42 g, 33,77 mmoles) en tetrahidrofurano (THF) (30 ml) se agitó a -5°C y se agregó en gotas anhídrido propiónico (1,78 g, 13,7 mmoles). Después que se agitó la mezcla durante 18 horas a temperatura ambiente, se eliminó el solvente y se agregaron acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con solución de ácido cítrico (5%) y se secó sobre MgSO₄. La solución filtrada se concentró para dar un sólido blanco (2,69 g, 97%).

30 RMN-¹H (CDCl₃): δ [ppm] 7,12 (m, 4H), 5,49 (br s, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,18 (q, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,13 (t, 3H).

EM (ESI) m/z: 204,1 [M+H]⁺

1.2 (R)-N-(7-Nitro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propionamida y 5-nitroisómero, 6-nitroisómero y 8-nitroisómero

35 Se disolvió N-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propionamida (3,00 g, 14,8 mmoles) en nitrometano (45 ml) y se enfrió a 5°C. Se agregó en gotas durante 30 minutos una solución de H₂SO₄ concentrado (14,5 ml), ácido nítrico (1,05 ml, 65%) y agua (2,40 ml). Después de agitar durante 2 horas adicionales, se vertió la solución en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el filtrado se evaporó *in vacuo* para dar el producto como un aceite amarillo (3,56 g, 97%).

40 RMN-¹H (CDCl₃): δ [ppm] regioisómeros (1:1) 9,15 (br s, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,15 (br m, 1H), 4,26 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,98 (m, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,25 (q, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,15 (t, 6H).

EM (ESI) m/z: 249,1 [M+H]⁺

1.3 (R)-N-(7-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propionamida y 5-aminoisómero, 6-aminoisómero y 8-aminoisómero

5 La mezcla de nitro isómeros (3,50 g, 14,1 mmoles) se disolvieron en metanol (MeOH) (100 ml) y se agregó Pd-C (0,40 g, 10%). La solución se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante 6 horas. La solución se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite que se separó por HPLC preparativa (20-95% de MeOH) para todos los 4 amino isómeros. Se obtuvieron los productos como aceites amarillos: 8-aminoisómero (0,05 g, 2%), 7-aminoisómero (0,38 g, 12%), 6-aminoisómero (0,19 g, 6%) y 5-aminoisómero (0,34 g, 10%).

8-Aminoisómero:

EM (ESI) m/z: 219,1 [M+H]⁺

10 7-Aminoisómero

EM (ESI) m/z: 219,1 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 7,72 (d, NH), 6,71 (d, 2H), 6,35 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,72 (s, NH₂), 3,84 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,05 (q, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 0,98 (t, 3H).

6-Aminoisómero:

15 EM (ESI) m/z: 219,1 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 7,74 (d, 1H), 6,71 (d, 2H), 6,50 (br s, NH), 6,33 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,08 (q, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 0,99 (t, 3H).

5-Aminoisómero:

EM (ESI) m/z: 219,1 [M+H]⁺

20 RMN-¹H (DMSO): δ [ppm] 7,74 (d, NH), 6,79 (t, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,71 (s, NH₂), 3,84 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,07 (q, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,00 (t, 3H).

1.4 (R)-N-[7-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il]-propionamida

25 Se disolvió (R)-N-(7-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propionamida (0,34 g, 1,56 mmoles) en piridina-diclorometano (1:2, 30 ml) y se enfrió a 5°C. Se agregó cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo (0,37 g, 1,69 mmoles) y la solución se agitó a 5°C durante 3 horas. La solución se evaporó, se dividió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separó y secó sobre MgSO₄. La solución filtrada se concentró para dar el producto como un aceite amarillo (0,56 g, 90%).

7-Amino: EM (ESI) m/z: 401,1 [M+H]⁺

EJEMPLO 2

30 (R)-4-Isopropil-N-((R)-7-propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

35 Se disolvió (R)-N-[7-(4-isopropil-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il]-propionamida (0,56 g, 1,40 mmoles) en 15 ml de tetrahidrofurano (THF) y se introdujeron en gotas durante 15 minutos 7,5 ml (78,4 mmoles) de un complejo de borano-THF. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 hora. La solución se enfrió, se agregó lentamente 5 ml de HCl 2 N, y la mezcla se agitó a 40°C durante 2 horas. La solución enfriada se paró con agua, luego NaOH (2N) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el filtrado se evaporó *in vacuo* para dar el producto como un sólido blanco que se purificó además por recristalización de MeOH- isopropanol para dar un sólido blanco (100 mg, 18%).

EM (ESI) m/z: 387,2 [M+H]⁺

40 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 14,3 (br s, 1H), 12,0 (br s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,52 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,40 (m, 3H), 1,15 (d, 6H), 0,84 (t, 3H).

RMN-¹³C (DMSO): δ [ppm] 153,4 (s), 137,4 (s), 136,0 (s), 135,3 (s), 131,8 (s), 129,0 (d), 127,1 (d), 126,7 (d), 120,4 (d), 117,5 (d), 52,7 (d), 48,2 (t), 35,7 (t), 33,2 (d), 28,5 (t), 26,5 (t), 23,3 (q), 22,6 (t), 11,8 (q).

EJEMPLO 3

4-Isopropil-N-((R)-7-propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

45 Se disolvió N-[6-(4-isopropil-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il]-propionamida (0,19 g, 0,47 mmoles) en 10 ml de tetrahidrofurano (THF) y se introdujeron en gotas durante 20 minutos 3 ml (31,3 mmoles)

de un complejo de borano-THF. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 horas. La solución se enfrió, se agregó lentamente 3 ml de HCl 2 N, y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. La solución enfriada se paró con agua, luego NaOH (2N) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el filtrado se evaporó *in vacuo* para dar el producto como un aceite incoloro (100 mg, 55%).

5 EM (ESI) m/z: 387,1 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 7,68 (d, J 8,4, 2H), 7,39 (d, J 8,4, 2H), 6,90-6,75 (m, 3H), 2,92 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,52 (m, 3H), 2,38 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,40 (m, 3H), 1,15 (d, 6H), 0,84 (t, 3H).

EJEMPLO 4

(R)-N-[5-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-propionamida

10 Se disolvió 5-aminoisómero (0,26 g, 1,19 mmoles) de 1.3 en pridina-diclorometano (1:2, 30 ml) y se enfrió a 5°C. Se agregó cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo (0,29 g, 1,31 mmoles) y la solución se agitó a 5°C durante 3 horas. Se evaporó la solución, se dividió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄. Se concentró la solución filtrada para dar el producto como un aceite amarillo (0,61 g, 100%).

EM (ESI) m/z: 401,1 [M+H]⁺

15 EJEMPLO 5

(R)-4-Isopropil-N-(6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-bencenosulfonamida

20 Se disolvió (R)-N-[5-(4-isopropil-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-propionamida (0,48 g, 1,20 mmoles) en 10 ml de THF y se introdujeron en gotas durante 20 minutos 5 ml (8,36 mmoles) de un complejo de borano-THF. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 3 horas. La solución se enfrió, se agregó lentamente 5 ml de HCl 2 N, y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. La solución enfriada se paró con agua, luego NaOH (2N) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el filtrado se evaporó *in vacuo* para dar el producto como un aceite incoloro (130 mg, 28%).

EM (ESI) m/z: 387,4 [M+H]⁺

25 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 7,56 (d, J 8,4, 2H), 7,39 (d, J 8,4, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,70-2,52 (m, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,15 (d, 6H), 0,82 (t, 3H).

RMN-¹³C (DMSO): δ [ppm] 153,1 (s), 138,7 (s), 136,6 (s), 135,2 (s), 132,4 (s), 126,8 (d), 126,5 (d), 123,2 (d), 52,4 (d), 48,3 (t), 35,2 (t), 33,3 (d), 28,3 (t), 23,5 (q), 23,0 (t), 22,8 (t), 11,8 (q).

EJEMPLO 6

Clorhidrato de N-((R)-6-Alilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida

30 6.1 terc-Butiléster del ácido ((R)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

35 Se disolvió clorhidrato de (R)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina (5,25 g, 20 mmoles) en diclorometano (100 ml). Subsecuentemente, se agregaron trietilamina (11,14 ml, 80 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (5,45 g, 25 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con solución NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para producir el producto cristalino deseado (6,4 g, 98%).

6.2 terc-Butiléster del ácido alil-((R)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

40 Se disolvió terc-butiléster del ácido ((R)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (3,26 g, 10 mmoles) en dimetilformamida (30 ml). Se agregó hidruro de sodio (50% en aceite) (528 mg, 11 mmoles) y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó bromuro de alilo (0,95 ml, 11 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó a la mezcla de reacción H₂O (400 ml) y se extrajo dos veces con 150 ml de dietiléter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para producir el producto crudo (3,25 g). El producto crudo se purificó con cromatografía de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (9:1) como eluyente, produciendo el producto purificado (2,7 g, 66%).

45 6.3 terc-Butiléster del ácido alil-[(R)-6-(4-isopropil-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico

En una atmósfera inerte (argón), se disolvió terc-butiléster del ácido alil-((R)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (2,04 g, 5,5 mmoles) en trifluorotoluol (10 ml) a temperatura ambiente. Se agregaron a la mezcla de reacción tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (230 mg, 0,25 mmoles) y tri-terc-butil-fosfano (152 mg, 0,75 mmoles). En un matraz separado, se disolvió 4-isopropil-bencenosulfonamida (996 mg, 5 mmoles) en trifluorotoluol

(20 ml) a 65°C. Se agregó hidruro de sodio (50% en aceite) (240 mg, 5 mmoles), se agitó durante 5 minutos y se agregó a la mezcla de reacción. Se dispensó la mezcla de reacción en 5 frascos pequeños y se agitó durante 1 hora a 160°C en el microondas (CEM). La mezcla de reacción combinada se evaporó hasta sequedad. Se agregó H₂O (50 ml) y se extrajo tres veces con 50 ml de dietiléter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para producir 2,8 g del producto crudo. Se purificó el producto crudo con cromatografía de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (85:15) como eluyente, produciendo el producto purificado (1,13 g, 45%).

6.4 Clorhidrato de N-((R)-6-alilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida

Se disolvió terc-butiléster del ácido alil-[(R)-6-(4-isopropil-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico (2,04 g, 5,5 mmoles) en diclorometano (50 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Se agregó acetato de etilo (100 ml) y se extrajo con NaOH (2M). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir 790 mg del producto crudo. Se purificó el producto crudo con cromatografía de gel de sílice con acetato de etilo/metanol (90:10) como eluyente, produciendo el producto purificado (300 mg, 30% de rendimiento).

Se disolvieron 50 mg en dietiléter y diclorometano. Se agregó una solución de HCl 1 N en dietiléter, y después de la formación de un precipitado, se evaporó la suspensión bajo presión reducida para producir 36 mg de un precipitado blanco.

EM (ESI) m/z: 385,1 [M+H]⁺

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

EJEMPLO 7

Clorhidrato de N-((S)-6-alilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida

7.1 terc-Butiléster del ácido ((S)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

Se disolvió clorhidrato de (S)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina (3,94 g, 15 mmoles) en diclorometano (75 ml). Subsecuentemente, se agregaron trietilamina (8,32 ml, 60 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (4,09 g, 18,75 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con solución de NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para producir el producto cristalino deseado (4,85 g, 99%).

7.2 terc-Butiléster del ácido alil-((S)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

Se disolvió terc-butiléster del ácido ((S)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (4,85 g, 14,87 mmoles) en dimetilformamida (40 ml). Se agregó hidruro de sodio (50% en aceite) (785 mg, 16,35 mmoles) y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó bromuro de alilo (1,41 ml, 16,35 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó a la mezcla de reacción H₂O (500 ml) y se extrajo tres veces con 100 ml de dietiléter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir 5,5 g del producto crudo. Se purificó el producto crudo con cromatografía de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (95:5) como eluyente, produciendo el producto purificado (3,9 g, 68%).

7.3 terc-Butiléster del ácido alil-[(S)-6-(4-isopropil-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico

En una atmósfera inerte (argón), se disolvió terc-butiléster del ácido alil-((S)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (1,94 g, 5,3 mmoles) en trifluorotoluol (10 ml) a temperatura ambiente. Se agregaron a la mezcla de reacción tris(dibenciliden-acetona)dipaladio (230 mg, 0,25 mmoles) y tri-terc-butil-fosfano (152 mg, 0,75 mmoles). En un matraz separado, se disolvió 4-isopropil-bencenosulfonamida (996 mg, 5 mmoles) en trifluorotoluol (20 ml) a 65°C. Se agregó hidruro de sodio (50 % en aceite) (240 mg, 5 mmoles), se agitó durante 5 minutos y se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dispensó en 8 frascos pequeños y se agitó durante 1 hora a 150°C en el microondas (CEM). La mezcla de reacción combinada se evaporó hasta sequedad. Se agregó H₂O (50 ml) y se extrajo tres veces con 50 ml de dietiléter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir 4,3 g del producto crudo. Se purificó el producto crudo con cromatografía de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (85:15) como eluyente, produciendo el producto (1,5 g, 50% de pureza, 31% de rendimiento).

7.4 Clorhidrato de N-((S)-6-alilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida

Se disolvió terc-butiléster del ácido alil-[(R)-6-(4-isopropil-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico (1,5 g, 1,5 mmoles) en diclorometano (50 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Se agregó acetato de etilo (100 ml) y se extrajo con NaOH (2M). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir 1,05 g del producto crudo. Se purificó el producto crudo con cromatografía de gel de sílice con acetato de etilo/metanol (90:10) como eluyente, produciendo el producto purificado (290 mg, 34% de rendimiento).

5

Se disolvieron 50 mg en dietiléter y diclorometano. Se agregó una solución de HCl 1 N en dietiléter, y después de la formación de un precipitado, la suspensión se evaporó bajo presión reducida para producir 36 mg de un precipitado blanco.

ESI-EM: 385,1 [M+H]⁺

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

EJEMPLO 8

Clorhidrato de 4-isopropil-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

15 Se hidrogenó durante la noche una mezcla de N-((S)-6-alilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida (240 mg, 0,48 mmoles) y paladio sobre carbón al 10% (25 mg) en acetato de etilo (25 ml). Se filtró el catalizador, y el solvente se eliminó bajo vacío para producir un aceite (190 mg). El residuo se disolvió en H₂O (20 ml) y HCl (1N, 1 ml) y se extrajo dos veces con etiléter (20 ml). La fase acuosa se hizo alcalina y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir una espuma (120 mg, 58%). Se disolvieron 50 mg de esta espuma en H₂O destilado (30 ml) y se agregaron unas pocas gotas de HCl concentrado. Esta solución se liofilizó para producir el producto deseado.

20

ESI-EM: 387,4 [M+H]⁺

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

25 EJEMPLO 9

N-((S)-6-Alilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-isopropil-N-metil-bencenosulfonamida

9.1 terc-Butiléster del ácido alil-((S)-6-[(4-isopropil-bencenosulfonil)-metil-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

30 En una atmósfera inerte (argón), se disolvió terc-butiléster del ácido alil-((S)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (749 mg, 2,0 mmoles) en trifluorotoluol (20 ml) a temperatura ambiente. Se agregaron a la mezcla de reacción tris(dibenciliden-acetona)dipaladio (92 mg, 0,1 mmoles) y tri-terc-butil-fosfano (61 mg, 0,3 mmoles). En un matraz separado, se disolvió 4-isopropil-N-metil-bencenosulfonamida (427 mg, 2 mmoles) en trifluorotoluol (20 ml) a 65°C. Se agregó hidruro de sodio (50% en aceite) (96 mg, 2 mmoles), se agitó durante 5 minutos y se agregó a la mezcla de reacción. Se dispensó la mezcla de reacción en 3 frascos pequeños y se agitó durante 1 hora a 150°C en el microondas (CEM). La mezcla de reacción combinada se evaporó hasta sequedad. Se agregó H₂O (50 ml) y se extrajo tres veces con 50 ml de dietiléter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para producir el producto crudo (1,12 g, 68%).

35

9.2 N-((S)-6-Alilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-isopropil-N-metil-bencenosulfonamida

40 Se disolvió terc-butiléster del ácido alil-((S)-6-[(4-isopropil-bencenosulfonil)-metil-amino]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (672 mg, 1,35 mmoles) en diclorometano (30 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) y se la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Se agregó acetato de etilo (100 ml) y se extrajo con NaOH (2M). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir 1,05 g del producto crudo. Se disolvió el producto crudo en acetato de etilo (20 ml) y el precipitado se recolectó para producir el compuesto deseado (270 mg, 50%). Se redujo el líquido madre *in vacuo* para producir un aceite (840 mg, 54% de pureza).

45

ESI-EM: 399,1 [M+H]⁺

RMN-¹H (CDCl₃): δ [ppm] 9,8 (bs, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,8 (dd, 1H), 6,0 (m, 1H), 5,5 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (dd, 1H), 3,1 (s, 3H), 3,0-2,8 (m, 4H), 2,3 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,3 (d, 6H).

EJEMPLO 10

4-Isopropil-N-metil-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

5 Una mezcla de N-((S)-6-alilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-isopropil-N-metil-bencenosulfonamida (840 mg, 54% de pureza, 1,13 mmoles) y 10% de paladio sobre carbón (50 mg) en acetato de etilo (25 ml) se hidrogenó durante la noche. Se filtró el catalizador, y el solvente se eliminó bajo vacío para producir un aceite (720 mg). El producto crudo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y el precipitado se recolectó para producir el compuesto deseado (100 mg, 22%).

ESI-EM: 401,2 [M+H]⁺

RMN-¹H (CDCl₃): δ [ppm] 9,5 (bs, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (dd, 1H), 3,1 (s, 3H), 3,0-2,8 (m, 6H), 2,3 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,3 (d, 6H), 1,0 (t, 3H).

10 EJEMPLO 11 (referencia)

N-[3-(4-Trifluorometoxi-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-7-il]-propionamida y su regioisómero 5

11.1 Benciléster del ácido (3-oxo-ciclohexil)-carbámico

15 Se agregó pentahidrato de nitrato de bismuto (1,02 g, 2,10 mmoles) a una mezcla de bencilcarbamato (3,2 g, 21,16 mmoles) y ciclohex-2-enona (2 ml, 20,59 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) y el jarabe resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó luego a la mezcla CH₂Cl₂ (20 ml) y se filtró a través de una almohadilla de celita. El filtrado se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación del producto crudo por cromatografía de columna instantánea (heptano:acetato de etilo, 3:1) proporciona el compuesto del título (4,81 g, 94%) como una goma amarilla pálida.

EM (ESI+) m/z = 248,3 [M+H]⁺

20 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,71 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,71 (dd, J = 14,0, 4,4 Hz, 1H), 3,99 (bs, 1H), 4,77 (bs, 1H), 5,09 (s, 2H), 7,35 (m, 5 H).

11.2 Benciléster del ácido (3-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-5- y 7-il)-carbámico

25 Una mezcla de 1-metil-3,5-dinitro-2-piridona (3,66 g, 18,38 mmoles) y benciléster del ácido (3-oxo-ciclohexil)-carbámico (4,55 g, 18,39 mmoles) en amoníaco metanólico (1 M, 140 ml) se calentó a 65°C durante 1,5 horas. Se concentró luego y se digirió en CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con H₂O (x2), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo, 3:1) para producir una mezcla de ½ de los regioisómeros 5 y 7 (4,51 g, 75% para dos etapas) como una goma amarilla pálida.

EM (ESI+) m/z = 328,1 [M+H]⁺

30 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,83 (m, 1,5H), 2,01 (m, 1H), 2,20 (m, 1,5H), 2,90 (dd, J = 18,1, 8,7 Hz, 1H), 3,00 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 18,1, 5,2 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,81 (bs, 1H), 5,03 (bs, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 7,36 (m, 7,5 H), 8,19 (bs, 1H), 8,46 (bs, 0,5H), 9,20 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,23 (d, J = 2,1 Hz, 0,5H).

11.3 Benciléster del ácido [3-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-5- y 7-il]-carbámico

35 Se disolvió benciléster del ácido (3-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-5 y 7-il)-carbámico (1 g, 3,05 mmoles) en EtOH (25 ml) y se agregó SnCl₂·2H₂O (3,44 g, 15,24 mmoles). La mezcla resultante se llevó a reflujo durante 14 horas y el solvente se eliminó después bajo vacío. La materia prima se disolvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con NaOH acuoso 2N (x2) y agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró a través de una almohadilla de celita y se evaporó. El material crudo se disolvió luego en CH₂Cl₂ (60 ml) y se agregaron en gotas piridina (370 µl, 4,53 mmoles) seguido por cloruro de 4-(trifluorometoxi)-bencenosulfonilo (620 µl, 3,65 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1N, NaHCO₃ acuoso saturado y agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo, 1:1) para producir una mezcla de ½ de los regioisómeros 5 y 7 (1,32 g, 83% para dos etapas) como una goma amarilla trasparente.

45 EM (ESI+) m/z = 522,2 [M+H]⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,74 (m, 1,5H), 1,89 (m, 1H), 2,08 (m, 1,5H), 2,72 (dd, J = 17,2, 8,6 Hz, 1H), 2,82 (m, 3H), 3,21 (dd, J = 17,2, 5,0 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,86 (d, J = 7,2 Hz, 1,5H), 5,10 (m, 3,5H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,34 (m, 8,5H), 7,47 (s, 0,5H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 7,99 (s, 1H), 8,15 (s, 0,5H).

11.4 N-[3-(4-Trifluorometoxi-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-7-il]-propionamida y su regioisómero 5

5 Se suspendió 10% de Pd/C (150 mg) en una solución de benciléster del ácido [3-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-5 y 7-il]-carbámico (558 mg, 1,07 mmoles) en MeOH (25 ml) y la mezcla resultante se agitó bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró luego a través de celita y se concentró *in vacuo* para producir la base libre. Lo anterior se disolvió después en THF (20 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se agregaron después cloruro de propionilo (94 µl, 1,07 mmoles) y trietilamina (150 µl, 1,07 mmoles), la mezcla se dejó que alcanzara 20°C y se agitó durante otras 2 horas. Se diluyó luego con CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1N, NaHCO₃ acuoso saturado y agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo, 1:4) para producir el compuesto del título (268 mg, 56% para dos etapas) como un sólido blanco y su regioisómero 5 (130 mg, 27% para dos etapas) como una goma.

N-[3-(4-Trifluorometoxi-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-7-il]-propionamida:

EM (ESI+) m/z = 444,0 [M+H]⁺

15 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,71 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,23 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,68 (dd, J = 17,1, 9,2 Hz, 1H), 2,82 (m, 2H), 3,18 (dd, J = 17,2, 5,2 Hz, 1H), 4,28 (m, 1H), 5,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

N-[3-(4-Trifluorometoxi-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-5-il]-propionamida:

EM (ESI+) m/z = 444,0 [M+H]⁺

20 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 5,16 (dd, J = 14, 0, 8,2 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (bs, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

EJEMPLO 12 (referencia)

N-(7-Propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il)-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida

25 A una solución de N-[3-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-7-il]-propionamida (260 mg, 0,58 mmoles) en THF (10 ml) se agregó en gotas BH₃.THF 1M (5,8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se paró luego mediante la adición cuidadosa de HCl acuoso 1N (10 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución se enfrió después a temperatura ambiente, se ajustó a pH~8 con solución de NaOH 2 N y se diluyó con CH₂Cl₂. La separación de las capas, secado (Na₂SO₄) de la fase orgánica y evaporación *in vacuo* produjo el material crudo, que se purificó por cromatografía de columna instantánea (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5) para dar el compuesto del título (160 mg, 64%) como un sólido blanco.

30 EM (ESI+) m/z = 430,1 [M+H]⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,69 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,67 (bs, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,95 (bs, 1H).

35 EJEMPLO 13 (referencia)

N-(5-Propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il)-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida

40 Siguiendo el mismo procedimiento como se describió previamente, la N-[3-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-5-il]-propionamida (120 mg, 0,27 mmoles) en THF (10 ml) se trató con BH₃.THF 1M (2,7 ml). La purificación del producto crudo por cromatografía de columna instantánea (heptano:acetato de etilo, 1:2) proporciona el compuesto del título (66 mg, 57%) como un sólido blanco.

EM (ESI+) m/z = 430,1 [M+H]⁺

RMN-¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO): δ (ppm) 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,40 (m, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,68 (bs, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

45 EJEMPLO 14

N-[3-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)-5,6,7, 8-tetrahidro-quinolin-7-il]-propionamida y N-[3-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)-5,6,7, 8-tetrahidro-quinolin-5-il]-propionamida (referencia)

14.1 Benciléster del ácido [3-(4-isopropil-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-5 y 7-il]-carbámico y su regioisómero 5

5 Siguiendo el mismo procedimiento como se describió en el ejemplo 11.3, el benciléster del ácido (3-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-5 y 7-il)-carbámico (1 g, 3,05 mmoles) en EtOH (25 ml) se trató con SnCl₂·2H₂O (3,44 g, 15,24 mmoles). La amina resultante en CH₂Cl₂ (50 ml) se trató luego con piridina (500 µl, 6,13 mmoles) y cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo (655 µl, 3,65 mmoles). La purificación del producto crudo por cromatografía de columna instantánea (heptano:acetato de etilo, 1:1) proporciona una mezcla ½ de los regioisómeros 5 y 7 (872 mg, 60% para dos etapas) como una goma amarilla trasparente.

EM (ESI+) m/z = 480,1 [M+H]⁺

14.2 N-[3-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-7-il]-propionamida y N-[3-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-5-il]-propionamida

10 Siguiendo el mismo procedimiento como se describió previamente, el benciléster del ácido [3-(4-isopropil-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-5 y 7-il]-carbámico (412 mg, 0,86 mmoles) en MeOH (18 ml) se hidrogenó en presencia de 10% de Pd/C (100 mg) bajo H₂ (1 atm). La amina resultante en THF (15 ml) se trató después con cloruro de propionilo (75 µl, 0,86 mmoles) y trietilamina (120 µl, 0,86 mmoles). La purificación del producto crudo por cromatografía de columna instantánea (heptano:acetato de etilo, 1:9) proporciona el compuesto del título (290 mg, 58% para dos etapas) como un sólido blanco y su regioisómero 5 (136 mg, 27% para dos etapas) como un sólido blanco.

N-[3-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-7-il]-propionamida:

EM (ESI+) m/z = 402,1 [M+H]⁺

20 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,72 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,21 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,68 (dd, J = 17,1, 8,9 Hz, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 17,1, 5,2 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 5,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

N-[3-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-5-il]-propionamida:

EM (ESI+) m/z = 402,1 [M+H]⁺

25 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,70 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,26 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 5,16 (dd, J = 13,8, 8,2 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

EJEMPLO 15

4-Isopropil-N-(7-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il)-bencenosulfonamida

30 Siguiendo el mismo procedimiento como se describió anteriormente, la N-[3-(4-isopropil-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-7-il]-propionamida (90 mg, 0,22 mmoles) en THF (5 ml) se trató con BH₃.THF 1M (2,2 ml). La purificación del producto crudo por cromatografía de columna instantánea (CH₂Cl₂:MeOH, 95:5) proporciona el compuesto del título (52 mg, 60%) como un sólido blanco.

EM (ESI+) m/z = 388,1 [M+H]⁺

35 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,56 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,72 (m, 4H), 2,85 (dt, J = 17,1, 5,3 Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 16,8, 4,6 Hz, 1H), 3,62 (bs, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

EJEMPLO 16 (referencia)

4-Isopropil-N-(5-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il)-bencenosulfonamida

40 Siguiendo el mismo procedimiento como se describió anteriormente, la N-[3-(4-isopropil-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-5-il]-propionamida (136 mg, 0,33 mmoles) en THF (10 ml) se trató con BH₃.THF 1M (3,3 ml). La purificación del producto crudo por cromatografía de columna instantánea (heptano:acetato de etilo, 1:2) proporciona el compuesto del título (74 mg, 56%) como un sólido blanco.

EM (ESI+) m/z = 388,1 [M+H]⁺

45 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,51 (m, 2H), 1,75 (m, 3H), 1,96 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,86 (m, 3H), 3,73 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

EJEMPLO 17

N-[6-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)-croman-3-il]-propionamida

17.1 N-Croman-3-il-propionamida

5 Una solución de croman-3-ilamina (5,00 g, 33,5 mmoles) y trietilamina (5,09 g, 50,27 mmoles) en THF (70 ml) se agitó a -5°C y se agregó en gotas anhídrido propiónico (4,36 g, 33,5 mmoles). Después de que la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se eliminó el solvente y se agregaron acetato de etilo / agua. La capa orgánica se lavó con solución de ácido cítrico (5%) y se secó sobre MgSO_4 . La solución filtrada se concentró para dar un sólido amarillo-café (5,40 g, 78%).

EM (ESI+) $m/z = 206,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 RMN- ^1H (CDCl_3): δ [ppm] 7,15 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,76 (br s, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,12 (dd, 1H), 2,72 (d, 1H), 2,16 (q, 2H), 1,25 (t, 3H).

17.2 N-(6-Nitro-croman-3-il)-propionamida

Se llevó a cabo la nitración por el procedimiento mencionado anteriormente. El producto se obtuvo como un aceite rojo (1,40 g).

EM (ESI) $m/z: 251,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 8,07 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,12 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,14 (q, 2H), 1,16 (t, 3H).

17.3 N-(6-Amino-croman-3-il)-propionamida

Se llevó a cabo la reducción de SnCl_2 por el procedimiento mencionado anteriormente. El producto se obtuvo como un sólido café (3,63 g, 65%).

20 EM (ESI) $m/z: 221,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

17.4 N-[6-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)-croman-3-il]-propionamida

Se llevó a cabo el acoplamiento de sulfonamida por el procedimiento mencionado anteriormente. El producto se obtuvo como un aceite amarillo (0,46 g, 31%).

EM (ESI) $m/z: 403,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 7,66 (d, J 8,2, 2H), 7,39 (d, J 8,2, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,15 (m, 9H).

EJEMPLO 18

4-Isopropil-N-(3-propilamino-croman-6-il)-bencenosulfonamida

30 Se disolvió N-[6-(4-isopropil-bencenosulfonilamino)-croman-3-il]-propionamida (0,48 g, 1,20 mmoles) en THF (5 ml) y se agregó en gotas a una suspensión agitada de LiAlH_4 (0,43 g, 11,3 mmoles) en THF (5 ml) a 0°C . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió y se paró por adición de agua y HCl 2 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y el filtrado se evaporó *in vacuo* para dar el producto que se purificó además por HPLC preparativa (20-90% de MeOH) para dar un sólido blanco (10 mg, 6%).

35 EM (ESI) $m/z = 38..1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

EJEMPLO 19

N-((4aS,10bS)-4-Alil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolin-8-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida

19.1 (4aS,10bS)-8-Nitro-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolina

40 Se disolvió trans-(4a,10b)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrobenczo[f]quinolina (5,00 g, 26,7 mmoles) en H_2SO_4 concentrado (14,2 ml) enfriado a 5°C . Después de agitar durante 15 minutos, se agregó en pequeñas porciones nitrato de potasio (2,90 g, 29,0 mmoles) como un sólido de manera que la temperatura se mantenía por debajo de 5°C . La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La solución de la reacción se vertió sobre hielo (200 g) y se recolectó un precipitado amarillo (3,92 g). Esto se determinó que era la sal sulfato del producto deseado. La solución se ajustó a pH 11 con 50% de

NaOH/H₂O, se extrajo con acetato de etilo (150 ml) y la fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄. La solución filtrada se concentró para dar un aceite rojo (1,96 g). Rendimiento total de 76%.

EM (ESI) m/z: 233,1 [M+H]⁺

5 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] regioisómeros 8,08-7,95 (m, 1H), 7,73-7,58 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 3,05 (m, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,22 (m, 1H).

19.2 (4aS,10bS)-8-Alil-8-nitro-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolina

10 Se disolvió (4aS,10bS)-8-nitro-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrobenczo[f]quinolina (0,50 g, 1,51 mmoles) en THF (30 ml) y se agregó bromuro de alilo (0,40 g, 3,30 mmoles). La solución se agitó a 50°C durante 8 horas, a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se evaporó. El residuo se dividió entre acetato de etilo y NaOH (2M), y la fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄. La solución filtrada se concentró y se separó por cromatografía de columna (diclorometano: 0-3% de MeOH) para dar el producto como un aceite amarillo (0,40 g, 97%).

EM (ESI) m/z: 273,2 [M+H]⁺

19.3 (4aS,10bS)-4-Alil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolin-8-ilamina

15 Se disolvió (4aS,10bS)-4-alil-8-nitro-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolina 0,85 g, 3,12 mmoles) en MeOH (50 ml) y se agregó cloruro de estaño (3,50 g, 15,5 mmoles). La solución se calentó a reflujo durante 3 horas y luego se evaporó. El residuo se dividió entre acetato de etilo y NaOH (2M), y la fase orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄. La solución filtrada se concentró y se separó por HPLC preparativa (20-90% de MeOH) para dar los aminoisómeros 3. El producto se obtuvo como un aceite amarillo (0,35 g, 46%).

EM (ESI) m/z: 243,3 [M+H]⁺

20 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 6,90 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,12 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,39 (m, 1H), 1,00 (m, 1H).

RMN-¹³C (DMSO-d₆): δ [ppm] 146,1 (s), 135,7 (s), 135,3 (d), 126,4 (s), 125,6 (d), 117,1 (t), 113,2 (d), 112,2 (d), 63,9 (d), 55,4 (t), 52,8 (t), 41,3 (d), 29,4 (t), 28,6 (t), 26,3 (t), 24,9 (t).

25 19.4 N-((4aS,10bS)-4-Alil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolin-8-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida

30 Se disolvió (4aS,10bS)-4-alil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrobenczo[f]quinolin-8-alilamina (60 mg, 0,23 mmoles) en piridina-diclorometano (1:2, 7,5 ml) y se enfrió a 5°C. Se agregó cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo (50 mg, 0,24 mmoles) y la solución se agitó a 5°C durante 3 horas. Se evaporó la solución, se dividió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se separó y secó sobre MgSO₄. La solución filtrada se concentró y se separó por cromatografía de columna (diclorometano: 3% de MeOH) para dar un aceite. El aceite se disolvió en acetato de etilo y se agregó HCl (4M, dioxano) para dar el producto como un sólido blanco (20 mg, 15%).

EM (ESI) m/z: 425,2 [M+H]⁺

El procedimiento descrito en el ejemplo 19 se utilizó para preparar los compuestos de los ejemplos 20 y 21. Los compuestos se caracterizaron por los siguientes datos físicos:

35 EJEMPLO 20

N-((4aS,10bS)-4-Alil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolin-9-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida

20.1 (4aS,10bS)-9-Nitro-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolina

EM (ESI) m/z: 233,1 [M+H]⁺

40 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,97 (m, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,15 (d, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,46 (m, 2H).

RMN-¹³C (DMSO-d₆): δ [ppm] 146,1 (s), 143,7 (s), 138,2 (d), 130,1 (d), 121,3 (d), 120,6 (d), 56,3 (d), 43,7 (t), 27,6 (t), 26,4 (t), 25,5 (t), 22,1 (t).

20.2 (4aS,10bS)-4-Alil-9-nitro-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolina

Escala 1,51 g. Rendimiento: 97%

45 EM (ESI) m/z: 273,0 [M+H]⁺

20.3 (4aS,10bS)-4-Alil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolin-9-ilamina

Escala 0,73 g. Rendimiento 59%

EM (ESI) m/z: 243,3 [M+H]⁺

5 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 6,47 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,67 (m, 1H), 5,40 (br s, 2H), 4,93 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,15 (m, 1H), 0,82 (m, 1H).

RMN-¹³C (DMSO-d₆): δ [ppm] 146,2 (s), 139,1 (s), 135,1 (d), 128,4 (d), 122,8 (s), 117,2 (t), 112,2 (d), 110,9 (d), 63,7 (d), 55,4 (t), 52,7 (t), 41,9 (d), 29,3 (t), 27,6 (t), 26,5 (t), 24,9 (t).

20.4 N-((4aS,10bS)-4-Alil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolin-9-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida

Procedimiento descrito anteriormente. Escala 0,73 g. Rendimiento 45%

10 EM (ESI) m/z: 425,2 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 7,68 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 6,92 (m, 3H), 6,00 (m, 1H), 5,52 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,05-2,85 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,19 (d, 6H).

EJEMPLO 21

15 N-((4aS,10bS)-4-Alil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolin-7-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida

21.1 (4aS,10bS)-4-Alil-7-nitro-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolina

Procedimiento descrito anteriormente excepto: reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Rendimiento 51%.

EM (ESI) m/z: 273,0 [M+H]⁺

20 21.2 (4aS,10bS)-4-Alil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolin-7-ilamina

Escala 0,85 g. Rendimiento: 46%

EM (ESI) m/z: 243,3 [M+H]⁺

21.3 N-((4aS,10bS)-4-Alil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolin-7-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida

Procedimiento descrito anteriormente. Escala 0,26 g. Rendimiento 53%. Convertido a la sal HCl.

25 EM (ESI) m/z: 425,1 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 11,38 (br s, 1H), 9,56 (br s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,11 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,50 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,19 (d, 6H).

30 RMN-¹³C (DMSO-d₆): δ [ppm] 153,5 (s), 138,0 (s), 134,1 (s), 132,0 (s), 127,0 (d), 126,5 (d), 126,3 (d), 124,6 (t), 124,4 (d), 123,9 (d), 62,8 (d), 53,8 (t), 51,2 (t), 35,2 (t), 33,3 (d), 26,8 (t), 23,3 (q), 22,6 (t), 22,1 (t).

EJEMPLO 22

trans-4-Isopropil-N-(1-propionil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-il)-bencenosulfonamida

22.1 trans-1,2,3,4,4a,5,10,10a-Octahidro-benzo[g]quinolina

35 Se preparó este compuesto como se describió para (4aR,10aR)-9-metoxi-1-metil-6-trimetilsilanil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidrobenczo[g]quinolina en Organic Process Research & Development, 2003, 904-12.

ESI-EM: [M+H]⁺

RMN-¹H (CDCl₃): δ [ppm] 7,1-8,0 (varios m, 4H), 3,15 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,6-2,8 (varios m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 1,2 (m, 1H).

40 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 7,0-7,1 (varios m, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,3-2,6 (varios m, 4H), 1,85 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,05 (m, 1H).

22.2 trans-1-(3,4,4a,5,10,10a-Hexahidro-2H-benzo[g]quinolin-1-il)-propan-1-ona

5 Se disolvieron 5,33 g de trans-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolina (28,46 (mmoles) en 70 ml de tetrahidrofurano, y subsecuentemente se agregaron 5,76 g de trietilamina (56,9 mmoles) y, a -5°C , 4,07 g de anhídrido de ácido propiónico (31,3 mmoles) en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 2 horas a -5°C , se agregaron 4 ml de amoníaco acuoso concentrado, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, se agregaron 100 ml de acetato de etilo, y se lavaron con 60 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir 7,79 g del producto deseado.

ESI-EM: 244,2 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

RMN- ^1H (CDCl_3): δ [ppm]

22.3 trans-1-(7-Nitro-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-2H-benzo[g]quinolin-1-il)-propan-1-ona

10 Se disolvieron 2,5 g de trans-1-(3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-2H-benzo[g]quinolin-1-il)-propan-1-ona (10,27 mmoles) en 25 ml de nitrometano. A -5°C a -10°C , se agregó en 30 minutos una mezcla de 0,71 ml de ácido nítrico (10,27 mmoles), 1,5 ml de agua, y 9,5 ml de ácido sulfúrico (170 mmoles). Se continuó la agitación durante 1,5 horas bajo condiciones de enfriamiento antes de que la mezcla se vertiera en hielo triturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó el solvente bajo presión reducida para producir 2,7 g del producto nitrado como una mezcla de varios nitroisómeros, que se utilizó en la reacción subsecuente sin otra separación.

ESI-EM: 289,1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

22.4 trans-1-(7-Amino-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-2H-benzo[g]quinolin-1-il)-propan-1-ona

20 Se disolvieron 2,7 g de trans-1-(7-nitro-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-2H-benzo[g]quinolin-1-il)-propan-1-ona incluyendo sus regioisómeros (9,36 mmoles) en 100 ml de metanol, se agregaron 11 g de dicloruro estannoso (48,75 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 1,5 horas. Se eliminó el metanol, el residuo se trató con hidróxido de sodio acuoso 1 N y acetato de etilo, se filtró a través de celita, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó vía HPLC preparativa (Delta Pak, 40 mm de diámetro) con metanol/agua/1% de ácido acético como eluyente para producir 0,04 g del 6-amino-isómero, 0,1 g del 7-amino-isómero, 0,14 g del 8-amino-isómero, y 0,19 g del 9-amino-isómero.

6-amino-isómero:

ESI-EM: 259,1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

30 RMN- ^1H (CDCl_3): δ [ppm] 6,95 (m, 1H), 6,5 (m, 2H), 3,8 (m, muy amplio, 2H), 3,55 (m, muy amplio, 2H), 3,1 (m, muy amplio, 2H), 2,6-2,8 (m, 2H), 2,3-2,5 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,7-2,0 (varios m, 4H), 1,3 (m, 1H), 1,15 (m, 3H).

7-amino-isómero:

ESI-EM: 259,1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

35 RMN- ^1H (CDCl_3): δ [ppm] 6,9 (m, 1H), 6,5 (m, 1H), 6,4 (m, 1H), 3,7 (m, muy amplio, 2H), 3,55 (m, muy amplio, 2H), 3,1 (m, muy amplio, 2H), 2,3-2,8 (varios m, 5H), 1,65-2,0 (varios m, 4H), 1,3 (m, 1H), 1,15 (m, 3H).

8-amino-isómero:

ESI-EM: 259,1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

RMN- ^1H (CDCl_3): δ [ppm] 6,85 (m, 1H), 6,5 (m, 1H), 6,4 (m, 1H), 3,3-4,2 (m, muy amplio, 4H), 3,1 (m, muy amplio, 2H), 2,55-2,8 (m, 2H), 2,25-2,5 (m, 3H), 1,9 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,15 (m, 3H).

9-amino-isómero:

40 ESI-EM: 259,1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

RMN- ^1H (CDCl_3): δ [ppm] 6,95 (m, 1H), 6,5 (m, 2H), 3,4-4,0 (m, muy amplio, 4H), 3,0-3,3 (m, muy amplio, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,2-2,45 (m, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,15 (m, 3H).

22.5 trans-4-Isopropil-N-(1-propionil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-il)-bencenosulfonamida

45 Se disolvieron 1,21 g de trans-1-(7-amino-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-2H-benzo[g]quinolin-1-il)-propan-1-ona (0,38 mmoles) en 2 ml de piridina. A $0-4^{\circ}\text{C}$, se agregaron 0,08 g de cloruro de 4-isopropil-bencenosulfonilo (0,4 mmoles), y la reacción se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento. Se agregaron 40 ml de ácido clorhídrico 1 N acuoso y dietiléter, las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces con dietiléter. Las fases orgánicas

se combinaron, se lavaron tres veces con agua acidificada con ácido clorhídrico acuoso 1 N, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para producir 0,118 g del producto.

ESI-EM: 441,1 [M+H]⁺

EJEMPLO 23

5 trans-4-Isopropil-N-(1-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-il)-bencenosulfonamida

10 Se disolvieron 0,18 mg de trans-4-isopropil-N-(1-propionil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-il)-bencenosulfonamida (0,268 mmoles) en 7 ml de tetrahidrofurano. Se agregaron 1,4 ml de un complejo de borano-tetrahidrofurano 1 M en tetrahidrofurano y la reacción se agitó bajo reflujo durante 30 minutos. Se agregaron 2 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 N, la reacción se agitó además durante 3 horas bajo reflujo, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Se agregó agua ajustada a pH 9 con hidróxido de sodio y la fase acuosa se extrajo tres veces con dietiléter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el solvente se eliminó. El residuo se purificó vía cromatografía de gel de sílice en una columna chromabond con ciclohexano / acetato de etilo 1:3 como eluyente para producir 0,0155 g del producto deseado.

ESI-EM: 427,1 [M+H]⁺

15 RMN-¹H (CDCl₃): δ [ppm] 7,6 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (m, 1H), 6,7 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,5-2,75 (varios m, 3H), 2,05-2,5 (varios m, 4H), 1,8 (m, 1H), 1,6 (m, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,2 (m, 6H), 0,8 (m, 3H).

EJEMPLO 24

trans-4-Isopropil-N-(1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-il)-bencenosulfonamida

A partir de la misma cromatografía del ejemplo 20, pudieron obtenerse 0,0227 g de la amina secundaria.

20 ESI-EM: 385,1 [M+H]⁺

RMN-¹H (CDCl₃): δ [ppm] 7,7 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,9 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,2 (m, 6H), 1,1 (m, 1H).

EJEMPLO 25

trans-4-Trifluorometil-N-(1-propionil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-il)-bencenosulfonamida

25 Se disolvieron 0,792 g (3,065 mmoles) de una mezcla 1:1 de trans-(7-amino-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-2H-benzo[g]quinolin-1-il)-propan-1-ona y trans-(8-amino-3,4,4a,5,10,10a-hexahidro-2H-benzo[g]quinolin-1-il)-propan-1-ona en 20 ml de piridina. A 0-4°C, se agregaron 0,75 g de cloruro de 4-trifluorometil-bencenosulfonilo (3,066 mmoles), y la reacción se agitó durante 2 horas bajo enfriamiento. Se evaporó la piridina y el residuo se dividió entre 20% de ácido cítrico acuoso y dietiléter. La capa acuosa se extrajo dos veces con dietiléter, las fases orgánicas combinadas se lavaron con 20% de ácido cítrico acuoso, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para producir 1,327 g del producto. MSD: 467,1 g/mol.

30 ESI-EM: 467,1 [M]⁺

EJEMPLO 26

trans-4-trifluorometil-N-(1-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-il)-bencenosulfonamida

35 Se obtuvieron 22,5 mg del compuesto a partir de la purificación cromatográfica del ejemplo 27 que describe la reducción de una mezcla 1:1 de los isómeros 7 y 8 de los precursores de propionilo correspondientes.

EJEMPLO 27

trans-4-trifluorometil-N-(1-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-8-il)-bencenosulfonamida

40 A una suspensión de 0,035 g de hidruro de litio y aluminio (0,922 mmoles) en 2,5 ml de tetrahidrofurano se agregaron a 4°C una solución de 0,2 g de la mezcla 1:1 de trans-4-trifluorometil-N-(1-propionil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-il)-bencenosulfonamida y trans-4-trifluorometil-N-(1-propionil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-8-il)-bencenosulfonamida (0,429 mmoles) en 2,5 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 5 minutos a 10°C, se agregó cuidadosamente 1 ml de agua, el solvente se evaporó y el residuo se trató con dietiléter y agua. La fase acuosa se extrajo nuevamente con dietiléter, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó vía HPLC preparativa (columna de compresión, diámetro de 40 mm Delta Pack) utilizando un gradiente que consiste en metanol / agua / 0,1% de ácido acético como eluyente; fracción 3, m=31,9 mg (8-isómero), fracción 4, m=22,4 mg, fracciones 5-7, m=22,5 mg (7-isómero),

45

ESI-EM: 453,3 [M+H]⁺

EJEMPLO 28

Clorhidrato de N-((S)-6-amino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida

- 5 Se hidrogenó durante la noche una mezcla de N-((S)-6-Alilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida (108 mg, 0,26 mmoles) y 10% de paladio sobre carbón (25 mg) en una mezcla de acetato de etilo (12 ml) y metanol (3 ml). El catalizador se filtró, y el solvente se eliminó bajo vacío para producir un aceite. Este aceite se disolvió en H₂O destilada (30 ml) y se agregaron unas pocas gotas de HCl concentrado. Esta solución se liofilizó para producir el producto desalilado (60 mg, 61%).

ESI-EM: 345,2 [M+H]⁺

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

EJEMPLO 29 (no de acuerdo con la invención)

Clorhidrato de N-((R)-6-dipropilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida

- 15 Se disolvieron 4-isopropil-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida (150 mg, 0,39 mmoles) y propionaldehído (42 μl, 0,58 mmoles) en THF (20 ml). Se agregaron secuencialmente a la mezcla de reacción ácido acético (30 μl, 0,58 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (165 mg, 0,78 mmoles) y se agitaron durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en H₂O (10 ml) y acetato de etilo (50 ml). Con NaOH (2M) se ajustó el pH a 9. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir un aceite (95 mg). Se disolvió este aceite en H₂O destilada (30 ml) y se agregaron unas pocas gotas de HCl concentrado. Esta solución se liofilizó para producir el producto deseado (92 mg, 54%).
- 20

ESI-EM: 429,2 [M+H]⁺

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

- 25 EJEMPLO 30 (no de acuerdo con la invención)

Clorhidrato de N-((S)-6-dipropilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida

- 30 Se disolvieron 4-isopropil-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida (70 mg, 0,18 mmoles) y propionaldehído (42 μl, 0,58 mmoles) en THF (20 ml). Se agregaron secuencialmente a la mezcla de reacción ácido acético (19 μl, 0,27 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (75 mg, 0,35 mmoles) y se agitaron durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en H₂O (10 ml) y acetato de etilo (50 ml). Con NaOH (2M) se ajustó el pH a 9. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir un aceite (95 mg). Se disolvió este aceite en H₂O destilada (30 ml) y se agregaron unas pocas gotas de HCl concentrado. Esta solución se liofilizó para producir el producto deseado (21 mg, 25%).

- 35 ESI-EM: 429,2 [M+H]⁺

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

EJEMPLO 31

N-[7-(4-Trifluorometoxi-bencenosulfonilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il]-propionamida

- 40 31.1 Benciléster del ácido (5-oxo-tetrahydro-piran-3-il)-carbámico

Siguiendo el mismo procedimiento como se describe en el ejemplo 11.1, se trató 6H-piran-3-ona (5 g, 50,96 mmoles) en CH₂Cl₂ (5 ml) con nitrato-pentahidrato de bismuto (5 g, 10,30 mmoles) y bencilcarbamato (8,5 g, 56,22 mmoles). La purificación del producto crudo por cromatografía de columna instantánea (heptano:acetato de etilo, 3:1) dio el compuesto del título (8,11 g, 64%) como un aceite incoloro.

- 45 EM (ESI+) m/z = 250,1 [M+H]⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,67 (dd, J = 16,6, 2,5 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 16,6, 5,4 Hz, 1H), 3,84 (br, d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 11,8, 2,7 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 4,30 (br, s, 1H), 5,10 (m, 2H), 5,19 (m, 1H), 7,35 (m, 5H);

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 44,1, 47,9, 67,0, 69,3, 74,9, 128,1 (2C), 128,2, 128,5 (2C), 136,0, 155,4, 204,7.

31.2 3,4-Dihidro-7-nitro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-ilcarbamato de bencilo y
6,8-dihidro-3-nitro-5H-pirano[3,4-b]piridin-5-ilcarbamato de bencilo

5 Una solución de benciléster del ácido (5-oxo-tetrahidro-pirano-3-il)-carbámico (750 mg, 3 mmoles) y 1-metil-3,5-dinitro-2-piridona (660 g, 3,31 mmoles) en amoníaco metanólico (1M, 6 ml) se irradió en un frasco pequeño sellado a 120°C durante 20 minutos. La mezcla se concentró luego y el residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación del residuo resultante por cromatografía sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo, 3:1) produjo una mezcla 7,5/1 (632 mg, 64%) de 6,8-dihidro-3-nitro-5H-pirano[3,4-b]piridin-5-ilcarbamato de bencilo como un producto mayor junto con
10 3,4-dihidro-7-nitro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-ilcarbamato de bencilo como un aducto menor. Se aisló una fracción pequeña de cada una para producir la caracterización completa.

3,4-Dihidro-7-nitro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il-carbamato de bencilo: sólido blanco

EM (ESI+) m/z = 330,1 [M+H]⁺

15 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,10 (dd, J = 18,1, 3,5 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 18,2, 5,3 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,39 (br s, 1H), 5,02 (br s, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,33 (m, 5H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H);

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 34,9, 43,7, 67,2, 68,7, 118,6, 128,2 (2C), 128,3, 128,5 (2C), 135,8, 137,2, 143,6, 148,0, 150,3, 155,4.

Análisis calculado para C₁₆H₁₅N₃O₅: C, 58,36; H, 4,59; N, 12,76; O, 24,29. Encontrado: C, 58,76; H, 5,00; N, 12,23; O, 14,12.

20 6,8-Dihidro-3-nitro-5H-pirano[3,4-b]piridin-5-il-carbamato de bencilo: sólido amarillo claro

EM (ESI+) m/z = 330,1 [M+H]⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,96 (dd, J = 11,9, 3,2 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 11,9, 2,9 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 5,13 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,35 (m, 5H), 8,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,29 (d, J = 1,9 Hz, 1H);

25 RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 46,7, 67,3, 68,8, 69,8, 128,1 (2C), 128,3, 128,5 (2C), 130,9, 131,8, 135,8, 143,2, 144,1, 155,8, 160,8;

Análisis calculado para C₁₆H₁₅N₃O₅: C, 58,36; H, 4,59; N, 12,76; O, 24,29. Encontrado: C, 58,46; H, 4,80; N, 12,59; O, 23,98.

31.3 N-(3,4-Dihidro-7-nitro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il)propionamida y

30 N-(6,8-dihidro-3-nitro-5H-pirano[3,4-b]piridin-5-il)propionamida

35 Una mezcla de 3,4-dihidro-7-nitro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-ilcarbamato de bencilo y 6,8-dihidro-3-nitro-5H-pirano[3,4-b]piridin-5-ilcarbamato de bencilo (6,54 g, 26,23 mmoles) en CH₂Cl₂ (55 ml) se agitó a 0°C y se agregó 33% de HBr en ácido acético (45 ml). La solución se agitó además a 0°C durante 1 hora, luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminaron luego los solventes. La mezcla cruda se disolvió en CH₂Cl₂/H₂O 1/1 (80 ml) y la mezcla acuosa se ajustó a pH~10 con solución NaOH 2N. Después de la separación de las capas, se lavó la fase orgánica con H₂O (x2), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (400 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se agregaron cloruro de propionilo (4,54 ml, 52 mmoles) y trietilamina (7,22 ml, 52 mmoles) y luego se dejó que la mezcla alcanzara 20°C y se agitó durante 4,5 horas. La solución se lavó sucesivamente con HCl acuoso 1N, NaHCO₃ acuoso saturado y agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. La
40 recristalización inmediata en acetona dio una fracción pura de N-(6,8-dihidro-3-nitro-5H-pirano[3,4-b]piridin-5-il)propionamida (2,2 g, 33% para dos etapas) como un sólido blanco. La mezcla restante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (heptano:acetato de etilo, 1,5:3,5 luego CH₂Cl₂:CH₃OH, 95:5) para producir otra porción de N-(6,8-dihidro-3-nitro-5H-pirano[3,4-b]piridin-5-il)propionamida (1,15 mg, 17% para dos etapas) y N-(3,4-dihidro-7-nitro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il)propionamida (445 mg, 7% para dos etapas) como un sólido blanco.

45 N-(3,4-dihidro-7-nitro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il)propionamida:

EM (ESI+) m/z = 252,1 [M+H]⁺

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,21 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,08 (dd, J = 18,3, 4,0 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 18,3, 5,5 Hz, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 5,57 (br s, 1H), 7,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

31.4 N-(7-Amino-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il)-propionamida

5 Se disolvió N-(3,4-dihidro-7-nitro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il)propionamida (445 mg, 1,76 mmoles) en etanol (80 ml) y se agregó $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2 g, 8,82 mmoles). La mezcla resultante se llevó a reflujo durante 8 horas y luego se eliminó el solvente bajo vacío. La materia prima se disolvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con NaOH acuoso 2 N (2x) y agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró a través de una almohadilla de celita y se evaporó para producir la N-(7-amino-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il)-propionamida cruda (390 mg, 99%) como un polvo amarillo pálido.

31.5 N-[7-(4-Trifluorometoxi-bencenosulfonilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il]-propionamida

10 Una porción de la N-(7-amino-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il)-propionamida cruda (100 mg, 0,45 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 /piridina 9/1 (20 ml) y se agregó en gotas cloruro de 4-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (100 μl , 0,58 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se concentró la mezcla de reacción y la purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 : CH_3OH , 97:3) dio el compuesto del título (94 mg, 47% para las etapas 31.4 y 31.5) como una goma.

EM (ESI+) $m/z = 446,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 EJEMPLO 32

N-[7-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il]-propionamida

20 Siguiendo el mismo procedimiento como se describe en el ejemplo 31.5, se trató una porción de N-(7-amino-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il)-propionamida cruda (100 mg, 0,45 mmoles) en CH_2Cl_2 /piridina 9/1 (20 ml) con cloruro de 4-isopropil-bencenosulfonilo (130 μl , 0,72 mmoles). La purificación por cromatografía de columna instantánea (CH_2Cl_2 :metanol, 97:3) dio el compuesto del título (85 mg, 47% para las etapas 31.4 y esta etapa) como una goma.

EM (ESI+) $m/z = 404,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

EJEMPLO 33

N-[7-[4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il]-propionamida

25 Siguiendo el mismo procedimiento como se describe en el ejemplo 31.5, se trató una porción de N-(7-amino-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il)-propionamida cruda (95 mg, 0,43 mmoles) en CH_2Cl_2 /piridina 9/1 (10 ml) con cloruro de 4-((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilo (132 mg, 0,55 mmoles). La purificación por cromatografía de columna instantánea (CH_2Cl_2 : MeOH , 97:3) dio el compuesto del título (100 mg, 55% para las etapas 31.4 y esta etapa) como una goma.

30 EM (ESI+) $m/z = 422,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

EJEMPLO 34

N-(3-Propilamino-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-7-il)-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida

35 A una solución de N-[7-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il]-propionamida (93 mg, 0,20 mmoles) en THF (20 ml) se agregó en gotas $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M (2,08 ml, 2,08 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se paró luego al agregar cuidadosamente HCl acuoso 1N (8 ml) y luego se calentó la solución resultante a reflujo durante 4 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se ajustó la mezcla acuosa a pH=8 con solución de NaOH 2 N y se diluyó con CH_2Cl_2 . La separación de las capas, secado (Na_2SO_4) de la fase orgánica y evaporación *in vacuo* proporcionó el material crudo, que se purificó por cromatografía de columna instantánea (CH_2Cl_2 :metanol, 97:3) para dar el compuesto del título (70 mg, 78%) como un sólido amorfo blanco.

40 EM (ESI+) $m/z = 432,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,53 (m, 2H), 2,69 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,78 (dd, $J = 16,9$ Hz, 6,5, 1H), 3,10 (dd, $J = 16,9$, 4,8 Hz, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,96 (dd, $J = 10,8$, 6,4 Hz, 1H), 4,16 (m, 3H), 6,97 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H).

45 EJEMPLO 35

4-Isopropil-N-(3-propilamino-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-7-il)-bencenosulfonamida

Siguiendo el mismo procedimiento como se describe en el ejemplo 34, se trató N-[7-(4-isopropil-bencenosulfonilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il]-propionamida (85 mg, 0,21 mmoles) en THF (10 ml)

con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M (2,1 ml, 2,1 mmoles). La purificación del producto crudo por cromatografía de columna instantánea (CH_2Cl_2 :metanol, 97:3) dio el compuesto del título (50 mg, 61%) como un sólido amorfo blanco.

EM (ESI+) $m/z = 390,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,52 (m, 2H), 2,69 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,78 (dd, $J = 16,9, 6,9$ Hz, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,09 (dd, $J = 16,8, 4,8$ Hz, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,92 (dd, $J = 10,8, 6,8$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

EJEMPLO 36

4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-(3-propilamino-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-7-il)-bencenosulfonamida

10 Siguiendo el mismo procedimiento como se describe en el ejemplo 34, se trató N-{7-[4-((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il}-propionamida (100 mg, 0,27 mmoles) en THF (15 ml) con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M (2,3 ml, 2,3 mmoles). La purificación del producto crudo por cromatografía de columna instantánea (CH_2Cl_2 :metanol, 97:3) dio el compuesto del título (50 mg, 52%) como un sólido blanco.

EM (ESI+) $m/z = 408,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 RMN- ^1H (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ (ppm) 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,61 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 3,28 (dd, $J = 18,1, 5,9$ Hz, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,31 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,43 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,83 (bs, 1m).

EJEMPLO 37

20 4-Oxazol-5-il-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

Etapa 1. Acoplamiento de sulfonamida; siguiendo un procedimiento descrito anteriormente, por ejemplo, el ejemplo 6.3. rendimiento: 1,57 g (88%)

Etapa 2. La eliminación del grupo BOC (terc-butoxicarbonilo) se logró siguiendo un procedimiento descrito anteriormente, por ejemplo, el ejemplo 6.4 (HCl / dioxano / CH_2Cl_2).

25 Escala 0,59 g. Rendimiento: 40%

Sal HCl.

EM (ESI) $m/z: 449,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 10,24 (s, 1H), 8,80 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,84 (m, 4H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,72 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,63 (m, 3H), 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

30

EJEMPLO 38

((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 5-oxazol-5-il-tiofen-2-sulfónico

Etapa 1. Acoplamiento de sulfonamida; siguiendo un procedimiento descrito anteriormente, por ejemplo, el ejemplo 6.3.

35 Etapa 2. La eliminación del grupo BOC (terc-butoxicarbonilo) se logró siguiendo un procedimiento descrito anteriormente, por ejemplo, el ejemplo 6.4. Rendimiento: 110 mg (74% basado para dos etapas)

EM (ESI) $m/z: 418,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 10,50 (s, 1H), 8,82 (br s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,00 (m, 4H), 3,12 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,76 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,63 (m, 3H), 1,47 (m, 1H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

40

EJEMPLO 39

((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 5-isoxazol-5-il-tiofen-2-sulfónico

Etapa 1. Acoplamiento de sulfonamida; siguiendo un procedimiento descrito anteriormente, por ejemplo, el ejemplo 6.3.

Etapa 2. Desprotección de BOC; siguiendo un procedimiento descrito anteriormente, por ejemplo, el ejemplo 6.4. Cantidad 130 mg. Rendimiento: 87% calculado para dos etapas.

Convertida a la sal HCl.

EM (ESI) m/z: 418,1 [M+H]⁺

- 5 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 10,55 (s, 1H), 8,70 (br s, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,76 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,63 (m, 3H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

EJEMPLO 40

N-((S)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonamida - racemato

- 10 Etapa 1. Acoplamiento de sulfonamida; siguiendo un procedimiento descrito anteriormente, por ejemplo, el ejemplo 6.3. Cantidad 900 mg. Rendimiento 100%

Etapa 2. Desprotección de BOC; siguiendo un procedimiento descrito anteriormente, por ejemplo, el ejemplo 6.4. Cantidad 700 mg. Rendimiento: 88%

Convertida a la sal HCl

EM (ESI) m/z: 441,1 [M+H]⁺

- 15 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 10,23 (br s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 6,88 (m, 3H), 3,92 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,70 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,63 (m, 3H), 1,41 (d, 3H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

EJEMPLO 41

N-((S)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonamida

- 20 El compuesto racémico obtenido en el ejemplo 40 se separó por HPLC quiral. Cantidad 40 mg. 80% de recuperación.

EM (ESI) m/z: 441,1 [M+H]⁺

- 25 RMN-¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 10,23 (br s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 6,88 (m, 3H), 3,92 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,70 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,63 (m, 3H), 1,41 (d, 3H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

EJEMPLO 42

N-((S)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonamida

El compuesto racémico obtenido en el ejemplo 40 se separó por HPLC quiral. Cantidad 50 mg. 100% de recuperación.

- 30 EM (ESI) m/z: 441,1 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 10,23 (br s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 6,88 (m, 3H), 3,92 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,70 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,63 (m, 3H), 1,41 (d, 3H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

EJEMPLO 43

- 35 ((S)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-amida del ácido 5-isoxazol-3-il-tiofen-2-sulfónico

Etapa 1. Acoplamiento de sulfonamida; siguiendo un procedimiento descrito anteriormente, por ejemplo, el ejemplo 6.3. Cantidad 100 mg. Rendimiento: 59%

Etapa 2. Desprotección de BOC; siguiendo un procedimiento descrito anteriormente, por ejemplo, el ejemplo 6.4. Cantidad 50 mg. Rendimiento: 57%

- 40 EM (ESI) m/z: 418,0 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆): δ [ppm] 7,28 (d, 1H), 7,07 (br s, 1H), 6,90 (m, 4H), 6,60 (d, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,75 (m, 5H), 2,06 (m, 2H), 1,53 (m, 3H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

EJEMPLO 44

4-((R)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

5 Etapa 1. Reacción de acoplamiento de Buchwald utilizando (R)-3-fluoropirrolidina, la Reacción de 0,200 g de terc-butiléster del ácido [(S)-6-(4-bromo-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil-carbámico (0,38 mmoles), 72 mg de (R)-3-fluoropirrolidina (0,57 mmoles), 51 mg de NaOtC₄H₉ (1,53 mmoles), 39 mg de Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (0,04 mmoles)), 47 mg de BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) (0,08 mmoles) en 5 ml de tetrahidrofurano a 80°C durante 48 horas produjo 95 mg (47%) de terc-butiléster del ácido {(S)-6-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil-carbámico como un sólido amarillo.

10 Etapa 2. Desprotección de BOC; siguiendo un procedimiento descrito más adelante, véase ejemplo 47.2. Cantidad: 39 mg. Rendimiento: 49%

EM (ESI) m/z: 432,0 [M+H]⁺

EJEMPLO 45

4-Morfolin-4-il-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

15 Etapa 1. Acoplamiento de Buchwald utilizando morfolina, siguiendo un procedimiento como se describe en el ejemplo 44, etapa 1. Cantidad: 40 mg. Rendimiento 20%

Etapa 2. Desprotección de BOC; siguiendo un procedimiento descrito más adelante, véase ejemplo 47.2. Cantidad: 11 mg. Rendimiento: 31%

EM (ESI) m/z: 430,0 [M+H]⁺

EJEMPLO 46

20 Clorhidrato de 4-difluorometoxi-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

46.1 terc-Butiléster del ácido ((S)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-carbámico

25 Se disolvió terc-butiléster del ácido ((S)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (12,2 g, 37,4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1.000 ml). Se agregó hidruro de sodio (50% en aceite) (1,975 g, 41,14 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó bromuro de propilo (3,74 ml, 41,14 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo y H₂O (400 ml) y se extrajo dos veces con 200 ml de dietiléter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir 14,4 g del producto crudo. Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/acetato de etilo (95:5) como eluyente, produciendo el compuesto del título (10,5 g, 76%).

30 46.2 terc-Butiléster del ácido ((S)-6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-carbámico

35 En una atmósfera inerte (argón), se disolvió terc-butiléster del ácido ((S)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (5,0 g, 13,58 mmoles) en tolueno (150 ml) a temperatura ambiente. Se agregaron a la mezcla de reacción tris(dibencilidenacetona)dipaladio (622 mg, 0,68 mmoles) y tri-terc-butil-fosfano (412 mg, 2,04 mmoles). Después de 15 minutos se agregó lentamente amida de bis-(trimetilsilil)litio (29,86 ml de una solución 1 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió y se agregó lentamente H₂O (150 ml) y la mezcla acuosa se extrajo varias veces con dietiléter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir 6,9 g del producto crudo (95% de rendimiento, 57% de pureza).

40 46.3 terc-Butiléster del ácido [(S)-6-(4-difluorometoxi-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil-carbámico

45 Se disolvió terc-butiléster del ácido ((S)-6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-carbámico (1,5 g, 4,93 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml). Luego, se agregaron dimetilaminopiridina (100 mg, 0,82 mmoles) y cloruro de difluorometoxi-bencenosulfonilo (1,195 g, 4,93 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida, el residuo se trató con agua y dietiléter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el producto crudo (2,5 g). Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice utilizando diclorometano/metanol (100:0 a 96:4) como eluyente, produciendo el producto purificado (2,08 g, 83%).

46.4 Clorhidrato de 4-difluorometoxi-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

Se disolvió terc-butiléster del ácido [(S)-6-(4-difluorometoxi-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil-carbámico (2,08 g, 4,07 mmoles) en diclorometano (100 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Se agregó dietiléter (100 ml) y la mezcla se extrajo con solución de NaHCO₃ saturado. A la capa orgánica se agregó una solución de clorhidrato etéreo y el solvente se evaporó. Se agregó al residuo dietiléter (25 ml) y el producto cristalino resultante se extrajo por filtración para dar el producto puro (1,41 g, 77% de rendimiento).

ESI-EM: 411,15 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,25 (s, 1H), 9,0 (m, 2H), 7,8 (d, 2H), 7,35 (t, J = 70 Hz, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,7 (m, 3H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 47

Clorhidrato de N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-bencenosulfonamida

47.1 terc-Butiléster del ácido propil-((S)-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-bencenosulfonilamino]-1,2,3, 4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

Se disolvió terc-butiléster del ácido ((S)-6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-carbámico (720 mg, 2,37 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml). Luego se agregaron dimetilamino-piridina (100 mg, 0,82 mmoles) y cloruro de 4-(2,2,2-trifluoro-etil)-bencenosulfonilo (761 mg, 2,37 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida, se trató el residuo con agua y dietiléter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó el solvente bajo presión reducida para dar el producto crudo (1,22 g, 95% de pureza, 93% de rendimiento).

47.2 Clorhidrato de N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-(2, 2, 2-trifluoro-etil)-bencenosulfonamida

Se disolvió terc-butiléster del ácido propil-((S)-6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-bencenosulfonilamino]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (1,22 g, 2,07 mmoles) en diclorometano (40 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Se agregó dietiléter (100 ml) y la mezcla se extrajo con solución de NaHCO₃ saturado. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó el solvente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se agregó solución de clorhidrato etéreo. El producto cristalino se extrajo por filtración para dar el producto puro (625 mg, 65% de rendimiento).

ESI-EM: 427,15 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,25 (s, 1H), 8,9 (m, 2H), 7,8 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,75 (q, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,95 (m, 4H), 1,7 (m, 3H), 0,95 (t, 3H).

El procedimiento descrito en el ejemplo 46 se utilizó para preparar los compuestos de los ejemplos 48 a 57. Los compuestos se caracterizaron por los siguientes datos físicos:

EJEMPLO 48

Clorhidrato de 4-(2,2-difluoro-ciclopropil)-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

ESI-EM: 421,35 [M+H]⁺

EJEMPLO 49

Clorhidrato de N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida

ESI-EM: 414,25 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 9,8 (s, 1H), 8,85 (m, 2H), 7,5 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,25 (m, 4H), 3,1 (dd, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,95 (m, 4H), 1,7 (m, 3H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 50

Clorhidrato de 4-dimetilamino-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

ESI-EM: 388,25 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 9,85 (s, 1H), 9,05 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,7 (d, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H), 2,95 (m, 7H), 2,75 (m, 4H), 2,2 (m, 1H), 1,65 (m, 3H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 51

4-(3-Fluoro-propil-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

5 ESI-EM: 405,2 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,1 (m, 1H), 8,9 (m, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,5 (t, 1H), 4,4 (t, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,75 (m, 5H), 2,2 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 52

10 Clorhidrato de ((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofen-sulfónico

Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice utilizando diclorometano/metanol (9:1) como eluyente y subsecuentemente conversión a la sal clorhidrato.

ESI-EM: 393,15 [M+H]⁺

15 RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,25 (s, 1H), 8,95 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,85 (m, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,8 (m, 5H), 2,2 (m, 1H), 1,8-1,55 (m, 5H), 0,95 (t, 3H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 53 referencia

Clorhidrato de 4-cloro-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

ESI-EM: 379,15 [M+H]⁺

20 RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,3 (s, 1H), 8,9 (m, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,7 (m, 3H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 54 referencia

Clorhidrato de N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

ESI-EM: 413,15 [M+H]⁺

25 RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,45 (s, 1H), 8,9 (m, 2H), 8,0 (s, 4H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,65 (m, 3H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 55

Clorhidrato de 4-((S)-2-fluoro-1-metil-etil-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

ESI-EM: 405,15 [M+H]⁺

30 RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,2 (s, 1H), 8,9 (m, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,6 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,7 (m, 3H), 1,2 (d, 3H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 56

Clorhidrato de 4-((R)-2-fluoro-1-metil-etil-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

ESI-EM: 405,15 [M+H]⁺

35 RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,2 (s, 1H), 8,85 (m, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,6 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,7 (m, 3H), 1,2 (d, 3H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 57

Clorhidrato de 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

40 ESI-EM: 425,15 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,15 (s, 1H), 9,0 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,7 (s, 4H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,65 (m, 3H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 58

Clorhidrato de 4-(3-fluoro-propil)-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

5 58.1 terc-Butiléster del ácido ((R)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

10 A (R)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina (5,252 g, 20,0 mmoles) y di-terc-butildicarbonato (5,456 g, 25,0 mmoles) en diclorometano (100 ml) se agregó trietilamina (21,12 ml, 152,34 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se extrajo dos veces con solución de NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para producir el producto puro (6,4 g, 98% de rendimiento).

ESI-EM: 270,05/272,05 [M+H-C(CH₃)₃]⁺

58.2 terc-Butiléster del ácido ((R)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-carbámico

15 Se disolvió terc-butiléster del ácido ((R)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (3,4 g, 10,42 mmoles) en dimetilformamida (40 ml). Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite) (625 mg, 15,63 mmoles) y se agitó durante 1 hora a 0°C. Se agregó bromuro de propilo (1,04 ml, 11,46 mmoles) disuelto en N,N-dimetilformamida (DMF) a 0°C a la mezcla de reacción. Después de 2 horas se agregó bromuro de propilo (0,2 ml, 2,20 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo tres veces con dietiléter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir el producto crudo. Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/acetato de etilo (92:8) como eluyente, produciendo el producto purificado (3,54 g, 92%).

20

ESI-EM: 312,05/314,05 [M+H-C(CH₃)₃]⁺

58.3 terc-Butiléster del ácido ((R)-6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-carbámico

25 Bajo una atmósfera inerte (argón), se disolvió terc-butiléster del ácido ((R)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-carbámico (3,54 g, 9,61 mmoles) en tolueno (50 ml) a temperatura ambiente. Se agregaron a la mezcla de reacción tris(dibencilidienacetona)-dipaladio (440 mg, 0,48 mmoles) y tri-terc-butil-fosfano (292 mg, 1,44 mmoles). Después de 10 minutos se agregó lentamente amida de bis-(trimetilsilil)litio (21,14 ml de una solución 1 molar en THF) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió y se agregó lentamente agua. La fase orgánica se extrajo dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir 6,06 g del producto crudo (93% de rendimiento, 45% de pureza).

30

ESI-EM: 249,15 [M+H-C(CH₃)₃]⁺

58.4 terc-Butiléster del ácido ((R)-6-[4-(3-fluoro-propil)-bencenosulfonilamino]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-carbámico

35 Se disolvió terc-butiléster del ácido ((R)-6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-carbámico (200 mg, 0,66 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml). Luego, se agregaron dimetilamino-piridina (80 mg, 0,66 mmoles) y cloruro de 4-(3-fluoro-propil)-bencenosulfonilo (156 mg, 0,66 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el solvente bajo presión reducida, el residuo se trató con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó con cromatografía de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:0 a 96:4) como eluyente, produciendo el producto purificado (150 mg, 45%).

40

ESI-EM: 455,15 [M+H-C(CH₃)₃]⁺

58.5 Clorhidrato de 4-(3-fluoro-propil)-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento análogo a aquel descrito en el ejemplo 46.4, se obtuvo el compuesto del título.

ESI-EM: 405,55 [M+H]⁺

45 RMN-¹H (CH₃OH-d₄, 400 MHz): δ [ppm] 7,55 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 6,8 (s, 1H), 4,35 (t, 1H), 4,25 (t, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H), 3,0 (t, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,65 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 59

Clorhidrato de 4-(2-fluoro-etil)-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento análogo a aquel descrito en el ejemplo 46, se obtuvo el compuesto del título.

ESI-EM: 391,15 [M+H]⁺

5 RMN-¹H (CH₃OH-d₄, 400 MHz): δ [ppm] 7,6 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 6,9 (d, 1H), 6,8 (m, 2H), 4,6 (t, 1H), 4,45 (t, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,9 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,65 (m, 3H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 60

4-Acetil-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento análogo a aquel descrito en el ejemplo 46, se obtuvo el compuesto del título.

ESI-EM: 387,15 [M+H]⁺

10 RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 8,05 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 6,9 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,4 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,65 (m, 6H), 2,45 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,45 (m, 3H), 0,85 (t, 3H).

EJEMPLO 61

Acetato de 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

15 61.1 terc-Butiléster del ácido {(S)-6-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-carbámico

20 Se disolvió terc-butiléster del ácido [(S)-6-(4-(acetil-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-carbámico (400 mg, 0,71 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) a 0°C. Se agregó lentamente una solución 3 molar de bromuro de metilmagnesio en dietiléter (2,82 ml, 7,12 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se agregó otra porción de una solución 3 molar de bromuro de metilmagnesio en dietiléter (0,5 ml, 1,26 mmoles). Ya que no se observó más conversión, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Se agregó al residuo agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con dietiléter (50 ml) dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía MPLC utilizando diclorometano/metanol (100:0 – 70:30) como eluyente, produciendo el producto (300 mg, 47% de pureza, 39%).

25 61.2 Acetato de 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-N-((S)-6-propilamino-5,6,7, 8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

30 Se disolvió terc-butiléster del ácido {(S)-6-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-carbámico (115 mg, 47% de pureza, 0,11 mmoles) en diclorometano (10 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Se agregó acetato de etilo (15 ml) y se extrajo con solución de NaHCO₃ saturado (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para producir el producto crudo (65 mg). Se purificó el producto crudo vía cromatografía de HPLC produciendo el producto purificado (22 mg, 42%).

ESI-EM: 403,2 [M+H]⁺

EJEMPLO 62

Trifluoroacetato de 4-(1-fluoro-1-metil-etil)-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

62.1 terc-Butiléster del ácido {(S)-6-[4-(1-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-carbámico

40 Se disolvió terc-butiléster del ácido {(S)-6-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-carbámico (50 mg, 92% de pureza, 0,09 mmoles) en diclorometano (10 ml) y se enfrió a -78°C. Se agregó trifluoruro de dietilamino-azufre (59 mg, 0,36 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en solución de NaHCO₃ saturado (10 ml) y se extrajo con dietiléter (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir el producto crudo (49 mg, 83% de pureza, 88%).

62.2 Trifluoroacetato de 4-(1-fluoro-1-metil-etil)-N-((S)-6-propilamino-5,6, 7, 8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

5 Se disolvió terc-butiléster del ácido {(S)-6-[4-(1-fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil-carbámico (49 mg, 83% de pureza, 0,08 mmoles) en diclorometano (10 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Se agregó acetato de etilo (15 ml) y se extrajo con solución de NaHCO₃ saturado (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para producir el producto crudo (33 mg). Se purificó el producto crudo vía cromatografía de HPLC produciendo el producto purificado (19 mg, 46%).

ESI-EM: 405,25 [M+H]⁺

10 RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,25 (s, 1H), 8,45 (m, 2H), 7,8 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,65 (m, 9H), 0,95 (t, 3H).

El procedimiento descrito en el ejemplo 46 se utilizó para preparar los compuestos de los ejemplos 63 a 70. Los compuestos se caracterizaron por los siguientes datos físicos:

EJEMPLO 63

15 Clorhidrato de N-((S)-6-etilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida

ESI-EM: 415,15 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,35 (s, 1H), 8,95 (m, 2H), 7,9 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,05 (m, 3H), 2,75 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,25 (t, 3H).

EJEMPLO 64

20 Clorhidrato de N-((S)-6-etilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida

ESI-EM: 373,15 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,15 (s, 1H), 8,95 (m, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,05 (m, 3H), 2,95 (sept, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,25 (t, 3H), 1,2 (d, 6H).

25 EJEMPLO 65

Clorhidrato de N-((S)-6-(2-fluoro-etilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida

ESI-EM: 433,15 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,35 (s, 1H), 9,3 (m, 2H), 7,9 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,85 (t, 1H), 4,75 (t, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,15 (dd, 1H), 2,75 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

30 EJEMPLO 66

Clorhidrato de N-[(S)-6-(2-fluoro-etilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida

ESI-EM: 391,15 [M+H]⁺

35 RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,15 (s, 1H), 9,3 (m, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,85 (t, 1H), 4,75 (t, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,1 (dd, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,75 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,2 (d, 6H).

EJEMPLO 67

Clorhidrato de N-[(S)-6-(3-fluoro-propilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida

ESI-EM: 447,15 [M+H]⁺

40 RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,35 (s, 1H), 9,05 (m, 2H), 7,9 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,65 (t, 1H), 4,5 (t, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,1 (m, 3H), 2,75 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

EJEMPLO 68

Clorhidrato de N-[(S)-6-(3-fluoro-propilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-4-isopropil-bencenosulfonamida

ESI-EM: 405,15 [M+H]⁺

5 RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,15 (s, 1H), 9,1 (m, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,65 (t, 1H), 4,5 (t, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,1 (m, 3H), 2,95 (sept, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,2 (d, 6H).

EJEMPLO 69

Clorhidrato de N-[(S)-6-etilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonamida

ESI-EM: 414,2 [M+H]⁺

EJEMPLO 70

10 Clorhidrato de N-[(S)-6-etilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida

ESI-EM: 400,15 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 9,8 (s, 1H), 8,95 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,55 (d, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,25 (m, 4H), 3,05 (m, 3H), 2,75 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,95 (m, 4H), 1,7 (m, 1H), 1,25 (t, 3H).

15 EJEMPLO 71

Clorhidrato de 4-isopropil-N-(3-propilamino-croman-7-il)-bencenosulfonamida

71.1 7-Metoxi-2H-cromen-3-carbonitrilo

20 A 2-hidroxi-4-metoxi-benzaldehído (10,0 g, 65,72 mmoles) y DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) (1,84 g, 16,43 mmoles) se agregó acrilonitrilo (17,44 g, 328,62 mmoles). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la flujió resultante se separó. La fase orgánica se lavó con una solución 1 molar de NaOH y luego con una solución 1 molar de HCl. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el producto crudo (8,89 g, 72% de rendimiento).

71.2 Ácido 7-metoxi-2H-cromen-3-carboxílico

25 A 7-metoxi-2H-cromen-3-carbonitrilo (8,89 g, 47,49 mmoles) se agregó una solución 10 molar de NaOH (40 ml). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se ajustó la mezcla de reacción a pH = 2 con HCl concentrado. El precipitado se extrajo por filtración y se lavó con agua para dar el producto puro (6,07 g, 62% de rendimiento).

71.3 7-Metoxi-croman-3-ona

30 Se disolvieron ácido 7-metoxi-2H-cromen-3-carboxílico (60,7 g, 29,44 mmoles) y trietilamina (4,8 ml, 34,48 mmoles) en diclorometano (60 ml). Se disolvió azida de difenilfosforilo (6,54 ml, 29,44 mmoles) en tolueno (24 ml) y se agregó en gotas a la mezcla de reacción mientras que se incrementaba lentamente la temperatura hasta 60°C. Se agregaron 60 ml de tolueno y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 90 minutos. Se agregó luego una solución de HCl 10 molar (28 ml) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se separaron las fases. La fase orgánica se extrajo con solución de NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía utilizando gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (100:0 a 95:5) como eluyente, produciendo el producto del título (1,47 g, 24% de rendimiento).

ESI-EM: 179,05 [M+H]⁺

40 71.4 (7-Metoxi-croman-3-il)-propil-amina

45 Se disolvieron 7-metoxi-croman-3-ona (1,47 g, 8,25 mmoles) y propilamina (748 µl, 9,07 mmoles) en diclorometano (20 ml). Se agregaron secuencialmente a la mezcla de reacción, ácido acético (710 µl, 12,37 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (3,5 g, 16,51 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó a la mezcla de reacción diclorometano y agua. La fase acuosa se hizo alcalina con una solución 1 molar de NaOH. La fase acuosa se separó y se extrajo (3 veces) con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se evaporaron hasta sequedad para producir el producto crudo (1,68 g, 92% de rendimiento).

ESI-EM: 222,15 [M+H]⁺

71.5 Bromhidrato de 3-propilamino-croman-7-ol

5 Se disolvió (7-metoxi-croman-3-il)-propil-amina (1,3 g, 5,87 mmoles) en diclorometano (100 ml) y se enfrió a -78°C . Se agregó tribromuro de boro (11,7 ml, 122,52 mmoles) y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se agregó lentamente una mezcla de metanol y diclorometano (2:3). La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se evaporó luego hasta sequedad para producir el producto crudo (1,69 g, 5,86 mmoles)

ESI-EM: 208,15 [M+H]⁺

71.6 terc-Butiléster del ácido (7-hidroxi-croman-3-il)-propil-carbámico

10 Se disolvió bromhidrato de 3-propilamino-croman-7-ol (1,69 g, 5,86 mmoles) en diclorometano (50 ml). Subsecuentemente, se agregaron trietilamina (4,08 ml, 29,32 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,28 g, 5,86 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y luego se disolvió en dietiléter y agua. La fase acuosa se ajustó a pH = 4 con una solución de ácido cítrico al 5%. La fase orgánica se separó luego y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir el producto deseado (1,61 g, 89%).

15

ESI-EM: 252,15 [M+H-C(CH₃)₃]⁺

71.7 3-(terc-Butoxicarbonil-propil-amino)-croman-7-iléster del ácido trifluoro-metanosulfónico

20 Se disolvieron terc-butiléster del ácido (7-hidroxi-croman-3-il)-propil-carbámico (1,58 g, 5,14 mmoles) y trietilamina (2,15 ml, 15,42 mmoles) en diclorometano (40 ml) y se enfriaron a -78°C . Se disolvió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,45 g, 5,14 mmoles) en diclorometano (10 ml) y se agregó lentamente a la mezcla de reacción. Se continuó la agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con solución de ácido cítrico acuoso (pH = 4). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir el producto deseado (2,57 g, 88% de pureza, 100% de rendimiento).

ESI-EM: 384,05 [M+H-C(CH₃)₃]⁺

71.8 3-Propilamino-croman-7-iléster del ácido trifluoro-metanosulfónico

30 Se disolvió 3-(terc-butoxicarbonil-propil-amino)-croman-7-iléster del ácido trifluoro-metanosulfónico (2,1 g, 4,78 mmoles) en diclorometano (30 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Se agregó diclorometano (dos veces) y la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad para dar el producto (2,6 g, 65% de pureza).

ESI-EM: 340,05 [M+H]⁺

71.9 3-(Bencil-propil-amino)-croman-7-iléster del ácido trifluoro-metanosulfónico

35 Se disolvieron 3-propilamino-croman-7-iléster del ácido trifluoro-metanosulfónico (1,62 g, 4,78 mmoles) y benzaldehído (975 μl , 9,56 mmoles) en diclorometano (60 ml). Se agregaron secuencialmente a la mezcla de reacción ácido acético (710 μl , 12,37 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (3,04 g, 14,34 mmoles) y se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente. Se agregaron a la mezcla de reacción diclorometano y agua. La fase acuosa se ajustó a un pH = 6 con una solución 1 molar de NaOH. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir el producto crudo. Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/acetato de etilo (100:0 a 95:5) como eluyente, produciendo el producto purificado (1,24 g, 50% de pureza, 30% de rendimiento).

40

ESI-EM: 430,15 [M+H]⁺

71.10 N-3-Bencil-N-3-propil-croman-3,7-il-diamina

45 En una atmósfera inerte (argón), se disolvieron 3-(bencil-propil-amino)-croman-7-iléster del ácido trifluorometanosulfónico (1,25 g, 2,91 mmoles), benzhidrilidenamina (528 mg, 2,91 mmoles) y terc-butóxido de sodio (420 mg, 4,37 mmoles) en tolueno (15 ml) a temperatura ambiente. Se disolvieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (320 mg, 0,35 mmoles) y BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) (326 mg, 0,52 mmoles) en tolueno (5 ml) y luego se agregaron a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se llevó a reflujo bajo agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El residuo se trató con tetrahidrofurano y una solución 1 molar de HCl (40 ml). Se evaporó el tetrahidrofurano y se agregó dietiléter. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con dietiléter. La fase acuosa se hizo alcalina con una solución 1 molar de NaOH y luego se extrajo varias veces con dietiléter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

50

sulfato de magnesio, se filtraron, y se evaporaron hasta sequedad para producir el producto crudo. Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (100:0 a 95:5) como eluyente, produciendo el producto (110 mg, 35% de pureza, 5% de rendimiento).

ESI-EM: 297,15 [M+H]⁺

5 71.11 N-[3-(Bencil-propil-amino)-croman-7-il]-4-isopropil-bencenosulfonamida

10 Se disolvió N-3-bencil-N-3-propil-croman-3,7-il-diamina (110 mg, 0,13 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml). Subsecuentemente, se agregaron dimetilaminopiridina (17 mg, 0,13 mmoles) y cloruro de 4-isopropil-bencenosulfonilo (57 mg, 0,26 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida, se trató el residuo con agua y dietiléter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el producto crudo (2,5 g). El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando diclorometano/metanol (100:0 a 0:100) como eluyente, produciendo el producto purificado (25 mg, 40%).

ESI-EM: 479,25 [M+H]⁺

71.12 Clorhidrato de 4-isopropil-N-(3-propilamino-croman-7-il)-bencenosulfonamida

15 Una mezcla de N-[3-(bencilpropil-amino)-croman-7-il]-4-isopropil-bencenosulfonamida (25 mg, 0,05 mmoles) y 10% de paladio sobre carbón (3 mg) en metanol (5 ml) se hidrogenó durante la noche. El catalizador se extrajo por filtración, y se eliminó el solvente bajo vacío para producir el producto crudo. Se purificó el producto crudo por cromatografía de fase inversa. El producto purificado se convirtió luego en su sal clorhidrato (5,8 mg, 26% de rendimiento).

20 ESI-EM: 389,15 [M+H]⁺

RMN-¹H, medido de la base libre: RMN-¹H (CH₃OH-d₄, 400 MHz): δ [ppm] 7,75 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,35 (dd, 1H), 3,1 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,25 (d, 6H), 1,05 (t, 3H).

25 El procedimiento descrito en el ejemplo 46 se utilizó para preparar los compuestos de los ejemplos 72 y 73. Los compuestos se caracterizaron por los siguientes datos físicos.

EJEMPLO 72

Clorhidrato de 4-((S)-2-fluoro-1-metil-etil)-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

ESI-EM: 405,15 [M+H]⁺

30 RMN-¹H (CH₃OH-d₄, 400 MHz): δ [ppm] 7,6 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,65 (m, 3H), 1,2 (d, 3H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 73

N-((R)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonamida

ESI-EM: 441,15 [M+H]⁺

35 RMN-¹H (CH₃OH-d₄, 400 MHz): δ [ppm] 7,75 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 3,7 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,7 (m, 4H), 2,5 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,5 (d, 3H), 1,0 (t, 3H).

EJEMPLO 74

Clorhidrato de 4-difluorometoxi-N-[(S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

74.1 terc-Butiléster del ácido ((S)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

40 A (S)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina (10,0 g, 38,08 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (10,39 g, 47,6 mmoles) en diclorometano (200 ml) se agregó trietilamina (21,12 ml, 152,34 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se extrajo dos veces con agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir el producto puro (12,2 g, 98% de rendimiento).

ESI-EM: 310,95/312,95 [M+H-CH₃]⁺

74.2 terc-Butiléster del ácido ((S)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-carbámico

5 Se disolvió terc-butiléster del ácido ((S)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-carbámico (12,2 g, 37,4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1.000 ml). Se agregó hidruro de sodio (50% en aceite) (1,975 g, 41,14 mmoles) y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregó bromuro de propilo (3,74 ml, 41,14 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo y H₂O (400 ml) y se extrajo dos veces con 200 ml de dietiléter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir 14,4 g del producto crudo. Se purificó el producto crudo con cromatografía de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (95:5) como eluyente, produciendo el producto purificado (10,5 g, 76%).

10 74.3 terc-Butiléster del ácido ((S)-6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-carbámico

15 En una atmósfera inerte (argón), se disolvió terc-butiléster del ácido ((S)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-carbámico (5,0 g, 13,58 mmoles) en tolueno (150 ml) a temperatura ambiente. Se agregaron a la mezcla de reacción tris(dibencilidienacetona)-dipaladio (622 mg, 0,68 mmoles) y tri-terc-butil-fosfano (412 mg, 2,04 mmoles). Después de 15 minutos se agregó lentamente amida de bis(trimetilsilil)liti (29,86 ml de una solución 1 molar en tetrahydrofurano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió y se agregó lentamente H₂O (150 ml) y se extrajo varias veces con dietiléter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para producir 6,9 g del producto crudo (95% de rendimiento, 57% de pureza).

ESI-EM: 249,15 [M+H-C(CH₃)₃]⁺

20 74.4 terc-Butiléster del ácido [(S)-6-(4-difluorometoxi-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il]-propil-carbámico

25 Se disolvió terc-butiléster del ácido ((S)-6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-propil-carbámico (1,5 g, 4,93 mmoles) en tetrahydrofurano (50 ml). Subsecuentemente, se agregaron dimetilamino-piridina (100 mg, 0,82 mmoles) y cloruro de difluorometoxi-bencenosulfonilo (1,195 g, 4,93 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el solvente bajo presión reducida, el residuo se trató con agua y dietiléter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el producto crudo (2,5 g). El producto crudo se purificó con cromatografía de gel de sílice con diclorometano/metanol (100:0 a 96:4) como eluyente, produciendo el producto purificado (2,08 g, 83%).

74.5 Clorhidrato de 4-difluorometoxi-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

30 Se disolvió terc-butiléster del ácido [(S)-6-(4-difluorometoxi-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il]-propil-carbámico (2,08 g, 4,07 mmoles) en diclorometano (100 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. Se agregó dietiléter (100 ml) y se extrajo con solución de NaHCO₃ saturado. A la capa orgánica se agregó una solución de clorhidrato etéreo y el solvente se evaporó. Se agregó al residuo dietiléter (25 ml) y el producto cristalino se extrajo por filtración para dar el producto puro (1,41 g, 77% de rendimiento).

ESI-EM: 411,15 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,25 (s, 1H), 9,0 (m, 2H), 7,8 (d, 2H), 7,35 (t, J = 70 Hz, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,1 (dd, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,7 (m, 3H), 0,9 (t, 3H).

40 EJEMPLO 75

Clorhidrato de 4-difluorometoxi-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

Se preparó el Ejemplo 75 análogo al procedimiento descrito para el Ejemplo 74, excepto que en la etapa 75.1 se utilizó (R)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamina en lugar de (S)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-ilamina.

45 El procedimiento descrito en el ejemplo 47 se utilizó para preparar los compuestos de los ejemplos 76 a 81. Los compuestos se caracterizaron por los siguientes datos físicos.

EJEMPLO 76

Clorhidrato de N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-4-pirazol-1-il-bencenosulfonamida

50 Acoplamiento de sulfonamida: rendimiento 14% (cantidad 24 mg); eliminación del grupo protector terc-butoxicarbonilo: rendimiento: 45% (cantidad 12 mg);

ESI-EM: 411,2 [M+H]⁺

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,22 (s, 1H), 8,70 (br m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 6,90 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

EJEMPLO 77

5 Clorhidrato de 4-(2,2-difluoro-1-metil-etil)-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

Acoplamiento de sulfonamida: cantidad obtenida 300 mg; rendimiento 97%; eliminación del grupo protector terc-butoxicarbonilo: cantidad obtenida 190 mg; rendimiento: 72%.

ESI-EM: 423,1 [M+H]⁺

10 RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [ppm] 10,22 (s, 1H), 8,75 (br m, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 6,92 (m, 3H), 6,19 (t, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,68 (m, 3H), 1,30 (m, 3H), 0,92 (t, 3H).

EJEMPLO 78

4-Oxazol-5-il-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

78.1 terc-Butiléster del ácido [(R)-6-(4-oxazol-5-il-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil-carbámico

15 Cantidad obtenida: 165 mg, rendimiento 75%.

ESI-EM: 512,1 [M+H]⁺

78.2 4-Oxazol-5-il-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

Cantidad obtenida: 150 mg, rendimiento 100%.

ESI-EM: 412,1 [M+H]⁺

20 EJEMPLO 79

((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 5-oxazol-5-il-tiofen-2-sulfónico

79.1 terc-Butiléster del ácido [(R)-6-(5-oxazol-5-il-tiofen-2-sulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil-carbámico

Cantidad obtenida: 201 mg, rendimiento 91%.

25 ESI-EM: 518,1 [M+H]⁺

79.2 ((R)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 5-oxazol-5-il-tiofen-2-sulfónico

Cantidad obtenida: 172 mg, rendimiento 100%

ESI-EM: 418,1 [M+H]⁺

EJEMPLO 80

30 4-(2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

80.1 terc-Butiléster del ácido {(R)-6-[4-(2,2-difluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-propil-carbámico

Cantidad obtenida: 247 mg, rendimiento 100%.

ESI-EM: 523,1 [M+H]⁺

35 80.2 4-(2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

Cantidad obtenida: 235 mg, rendimiento 100%.

ESI-EM: 423,1 [M+H]⁺

EJEMPLO 81

4-(Bromo)-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

81.1 terc-Butiléster del ácido [(R)-6-(4-Bromo-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-propil-carbámico

Cantidad obtenida: 317 mg, rendimiento 62%.

5 ESI-EM: 523,1, 525,1 1 [M+H]⁺

81.2 4-(Bromo)-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida

Ejemplos de formas de administración galénicas

A) Tabletas

Se prensaron tabletas de la siguiente composición en una prensa de tabletas de la manera habitual:

10 40 mg de sustancia del Ejemplo 8

120 mg de almidón de maíz

13,5 mg de gelatina

45 mg de lactosa

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

15 6,75 mg de almidón de patata (como una pasta al 6%)

B) Tabletas recubiertas con azúcar

20 mg de sustancia del Ejemplo 8

60 mg de composición del núcleo

70 mg de composición de sacarificación

20 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. Las tabletas recubiertas con azúcar que han sido preparadas de esta manera son subsecuentemente provistas con un recubrimiento resistente al jugo gástrico.

25 Investigaciones biológicas

Estudios de enlace del receptor:

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

Receptor de dopamina D₃:

30 La mezcla del ensayo (0,250 ml) estaba compuesta por membranas derivadas de ~ 10⁶ células HEK-293 que poseen receptores de dopamina D₃ humana establemente expresados, [¹²⁵I]-yodosulprida 0,1 nM y amortiguador de incubación (enlace total) o, además, sustancia de prueba (curva de inhibición) o espiperona 1 μM (enlace no específico). Cada mezcla de ensayo se corrió por triplicado.

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

Receptor de dopamina D_{2L}:

40 La mezcla de ensayo (1 ml) estaba compuesta por membranas de ~ 10⁶ células HEK-293 que poseen receptores de dopamina D_{2L} humana establemente expresados (isoforma larga) y [¹²⁵I]yodoespiperona 0,01 nM y amortiguador de incubación (enlace total) o, además, sustancia de prueba (curva de inhibición) o haloperidol 1 μM (enlace no específico). Cada mezcla de ensayo se corrió por triplicado.

El amortiguador de incubación 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 amortiguador se ajustó a pH 7,4 con HCl.

Medición y análisis:

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

10 Las curvas de inhibición se analizaron 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.

Los resultados de los estudios de enlace de receptor se expresan como constantes de enlace del receptor K_i(D₂) y K_i(D₃), respectivamente, como se describieron antes en la presente, y se dan en la tabla 5.

15 En estas pruebas, los compuestos de acuerdo con la invención presentan afinidades muy buenas para el receptor D₃ (frecuentemente < 20 nM, en particular < 5 nM) y selectividad de enlace al receptor D₃.

Los resultados de las pruebas de enlace se dan en la tabla 5.

Tabla 5:

Ejemplo	K _i (D3)* [nM]	K _i (D2)* [nM]	K _i (D2)* / K _i (D3)*
2	14	442	32
3	0,34	10,3	30
6	0,28	14,5	52
7	1,97	152	77
8	0,50	50,6	102
9	15,3	416	27
10	8,2	238	29
15	11,3	476	42
19	2,5	51	21
20	7,5	33,9	45
22	19,0	1.829	96
23	2,3	116	50
29	0,37	1,39	4
30	0,39	11,3	29
35	30,4	12.342	406
38	4,81	727	151
40	1,40	309	221
41	12,2	1.232,27	101
42	1,95	514	263
43	30,7	3.477	113
44	0,62	258	416
45	13,9	1.309	94
46	2,5		100
47	5,1		70
48	1,5		128
49	1,3		63
50	1,8		95
51	1,7		56
52	0,7		71
55	1,7		230
56	2,4		161
58	0,15		229
60	9,4		274
62	6,2		77
63	30,9		40
64	3,4		70
68	2		42
70	3,6		61
74	2,5	250	100

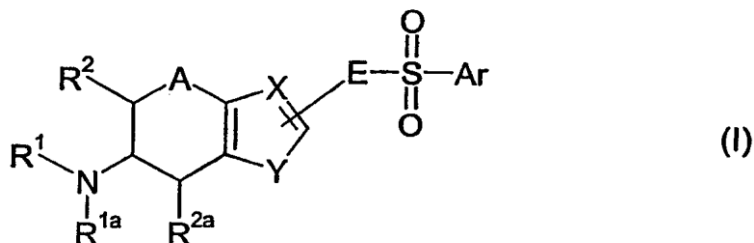
ES 2 436 178 T3

Ejemplo	$K_i(D3)^*$ [nM]	$K_i(D2)^*$ [nM]	$K_i(D2)^*/K_i(D3)^*$
76	8,62	728	84
77	1,65	501	304

* Constantes de enlace del receptor obtenidas de acuerdo con los ensayos como se describen anteriormente en la presente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto aromático de la fórmula (I)



5 en donde

Ar es un fenilo o un radical heteroaromático aromático ligado con C de 5 ó 6 miembros, en donde Ar puede llevar 1 radical R^a y en donde Ar puede llevar 1 ó 2 radicales R^b adicionales;

R^a se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alqueno de C₂-C₆ fluorado, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo de C₃-C₆ fluorado, alcoxi de C₁-C₆ fluorado, hidroxialquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆-alquilo de C₁-C₄, hidroxialcoxi de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆-alcoxi de C₁-C₄, COOH, NR⁴R⁵, CH₂NR⁴R⁵, ONR⁴R⁵, NHC(O)NR⁴R⁵, C(O)NR⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵, alquilcarbonilo de C₁-C₆, alquilcarbonilo de C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilamino de C₁-C₆, alquilcarbonilamino de C₁-C₆ fluorado, alquilcarboniloxi de C₁-C₆, alquilcarboniloxi de C₁-C₆ fluorado, alcoxycarbonilo de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆ fluorado, alquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆ fluorado, alquilsulfonilo de C₁-C₆ fluorado, alquilsulfonilo de C₁-C₆ fluorado, fenilsulfonilo, fenilo, fenoxi, benciloxi y un radical heterocíclico de 3 a 7 miembros, en donde 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 es, independientemente entre sí, seleccionado de halógeno, ciano, nitro, OH, metilo, metoxi, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi,

el radical R^a y un radical R^b, si está presente y unido a dos átomos de carbono de fenilo adyacentes, pueden formar un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5 ó 6 miembros que se fusiona al anillo fenilo y que es insustituido o que puede llevar 1, 2 ó 3 radicales seleccionados de halógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo de C₃-C₆ fluorado, alcoxi de C₁-C₆ fluorado, hidroxialquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄, hidroxialcoxi de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, alquilcarbonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, di-alquilamino de C₁-C₆, alquilaminocarbonilo de C₁-C₆, di-alquilaminocarbonilo de C₁-C₆, alquilcarbonilo de C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilamino de C₁-C₆, alquilcarbonilamino de C₁-C₆ fluorado, alquilcarboniloxi de C₁-C₆, alquilcarboniloxi de C₁-C₆ fluorado, alcoxycarbonilo de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆ fluorado, alquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆ fluorado y alquilsulfonilo de C₁-C₆ fluorado;

con la condición de que si Ar es fenilo, R^{2a} es hidrógeno y R² es hidrógeno y A es CH₂, Ar lleva 1 radical R^a que es diferente de metilo, metoxi, trifluorometilo y trifluorometoxi, y opcionalmente 1 ó 2 radicales R^b;

X es N o CH;

Y es O, S, -CH=N-, -CH=CH- o -N=CH-;

A es CH₂, O o S;

35 E es CR⁶R⁷ o NR³;

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

R^{1a} es H, o R^{1a} y R² juntos son (CH₂)_n con n que es 2 ó 3, o R^{1a} y R^{2a} juntos son (CH₂)_n con n siendo 2 ó 3;

40 R² y R^{2a} cada uno independientemente entre sí son H, CH₃, CH₂F, CHF₂ o CF₃,

R³ es H o alquilo de C₁-C₄;

R⁴, R⁵ independientemente entre sí se seleccionan de H, alquilo de C₁-C₂, alcoxi de C₁-C₂ y alquilo de C₁-C₂ fluorado; y

R⁶, R⁷ independientemente entre sí se seleccionan de H, alquilo de C₁-C₂ y alquilo de C₁-C₂ fluorado;

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

5 2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde

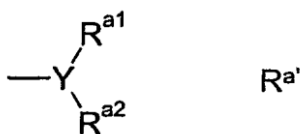
Ar es fenilo o un radical heteroaromático ligado con C de 5 ó 6 miembros aromático, que comprende 1 átomo de nitrógeno como miembro del anillo y 0, 1, 2, ó 3 heteroátomos adicionales, independientemente entre sí, seleccionados de O, S y N, como miembros del anillo, en donde Ar lleva 1 radical R^a que se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₂-C₆, alquilo de C₂-C₆ fluorado, cicloalquilo de C₃-C₆ fluorado, alcoxi de C₂-C₆ fluorado, NR⁴R⁵, 1-aziridinilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, en donde los últimos cuatro radicales mencionados pueden ser fluorados, un grupo fenilo y un radical heteroaromático ligado con 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 donde los últimos dos radicales mencionados pueden llevar 1, 2, 3 ó 4 radicales seleccionados de halógeno y los radicales R^a, y en donde Ar puede llevar 1 ó 2 radicales adicionales R^b, que son independientemente entre sí, seleccionados de halógeno, ciano, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi y en donde

E es CH₂ o NR³, siendo R³ H o alquilo de C₁-C₄, y

R¹ es alquilo de C₂-C₄, cicloalquilo de C₃-C₄, cicloalquilmetilo de C₃-C₄, alqueno de C₃-C₄, alquilo de C₁-C₄ fluorado, cicloalquilo de C₃-C₄ fluorado, cicloalquilmetilo de C₃-C₄ fluorado, alqueno de C₃-C₄ fluorado, formilo o alquilcarbonilo de C₁-C₃;

R⁴, R⁵ son, independientemente entre sí, seleccionados de H, alquilo de C₁-C₂ y alquilo de C₁-C₂ fluorado.

3. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, en donde Ar lleva un radical R^a de la fórmula



25 en donde

Y es N, CH o CF,

R^{a1} y R^{a2} son independientemente entre sí seleccionados de alquilo de C₁-C₂, alcoxi de C₁-C₂, alquilo de C₁-C₂ fluorado, con la condición de que para que Y sea CH o CF uno de los radicales R^{a1} o R^{a2} puede también ser hidrógeno o flúor, o

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

4. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 3, en donde el radical R^a se selecciona de isopropilo, (R)-1-fluoroetilo, (S)-1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, (R)-1-fluoropropilo, (S)-1-fluoropropilo, 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-fluoro-1-metiletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 1-fluorociclopropilo, (R)-2,2-difluorociclopropilo, (S)-2,2-difluorociclopropilo, (R)- y (S)-2-fluorociclopropilo.

5. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 3, en donde el radical R^a se selecciona de 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-(1,1-dioxo)tiomorfolinilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, azetidin-1-ilo, 2-metilazetidin-1-ilo, (S)-2-metilazetidin-1-ilo, (R)-2-metilazetidin-1-ilo, 3-fluoroazetidin-1-ilo, 3-metoxiazetidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, (S)-pirrolidin-2-ilo, (R)-pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, (S)-pirrolidin-3-ilo, (R)-pirrolidin-3-ilo, 2-fluoropirrolidin-1-ilo, (S)-2-fluoropirrolidin-1-ilo, (R)-2-fluoropirrolidin-1-ilo, 3-fluoropirrolidin-1-ilo, (S)-3-fluoropirrolidin-1-ilo, (R)-3-fluoropirrolidin-1-ilo, 2,2-difluoropirrolidin-1-ilo, 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo, (S)-2-metilpirrolidin-1-ilo, (R)-2-metilpirrolidin-1-ilo, 3-metilpirrolidin-1-ilo, (S)-3-metilpirrolidin-1-ilo, (R)-3-metilpirrolidin-1-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, (S)-1-metilpirrolidin-2-ilo, (R)-1-metilpirrolidin-2-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, (S)-1-metilpirrolidin-3-ilo, (R)-1-metilpirrolidin-3-ilo, 2,2-dimetilpirrolidin-1-ilo, 3,3-dimetilpirrolidin-1-ilo, 2-

trifluorometilpirrolidin-1-ilo, (S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, (R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, 3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, (S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, (R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxo-oxazolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, (S)-2-metilpiperidin-1-ilo y (R)-2-metilpiperidin-1-ilo.

5 6. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3, 4 ó 5, en donde el radical R^{ai} lleva 1, 2, 3 ó 4 átomos de flúor.

7. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1, en donde Ar lleva un radical R^a, que se selecciona de CHF₂, CH₂F, OCHF₂ y OCH₂F.

8. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1, en donde 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 pueden tener además 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, y en donde el radical heteroaromático de 5 ó 6 miembros puede llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo de C₃-C₆ fluorado, alcoxi de C₁-C₆ fluorado, hidroxialquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄, hidroxialcoxi de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, alquilcarbonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, di-alquilamino de C₁-C₆, alquilaminocarbonilo de C₁-C₆, di-alquilaminocarbonilo de C₁-C₆, alquilcarbonilo de C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilamino de C₁-C₆, alquilcarbonilamino de C₁-C₆ fluorado, alquilcarboniloxi de C₁-C₆, alquilcarboniloxi de C₁-C₆ fluorado, alcoxycarbonilo de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆ fluorado, alquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonylo de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆ fluorado y alquilsulfonylo de C₁-C₆ fluorado.

9. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 8, en donde Ar lleva un radical heteroaromático R^a, que se selecciona de furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo y tetrazolilo, donde el radical heteroaromático puede ser insustituido o puede llevar 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄ fluorado y alcoxi de C₁-C₄ fluorado.

10. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Ar es fenilo.

11. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Ar es fenilo que lleva un radical R^a en la posición 4 del anillo fenilo.

12. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde E es NR³.

13. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde E es CH₂.

14. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R¹ es n-propilo, alquilo de C₂-C₃ lineal, fluorado ó 1-propen-3-ilo.

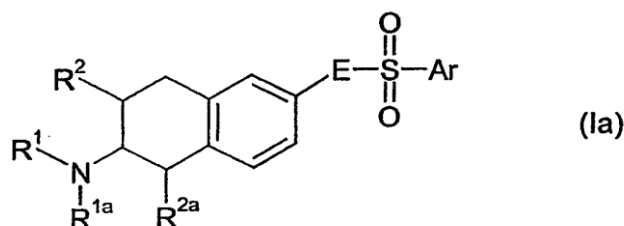
15. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^{1a} es hidrógeno.

16. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^{1a} y R² o R^{1a} y R^{2a} forman una porción (CH₂)_n con n siendo 2 ó 3.

17. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde X es CH e Y es -CH=N-, -CH=CH- o -N=CH- o X es N e Y es -CH=N- o -CH=CH-.

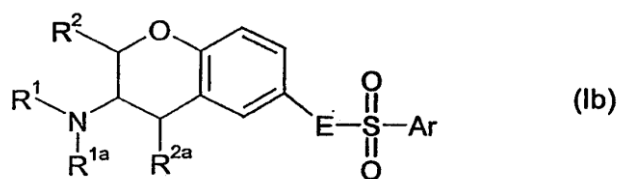
18. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 17, en donde Y es -CH=CH- y X es CH.

19. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 18 de la fórmula Ia



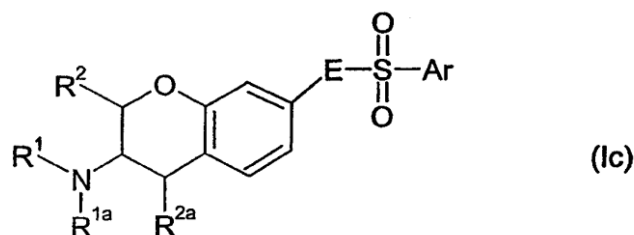
en donde R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R³, E y Ar tienen los significados dados en la reivindicación 1 ó 2 y las sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de los mismos.

20. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 18 de la fórmula Ib



en donde R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R³, E y Ar tienen los significados dados en la reivindicación 1 ó 2 y las sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de los mismos.

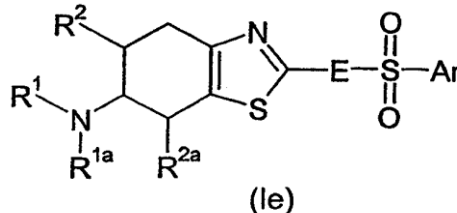
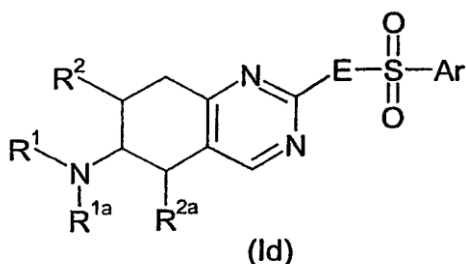
21. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 18 de la fórmula Ic



5 en donde R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R³, E y Ar tienen los significados dados en la reivindicación 1 ó 2 y las sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de los mismos.

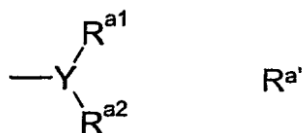
22. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde Y es -CH=CH-, -CH=N- o S y X es N.

10 23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 22, de las fórmulas Id o Ie



en donde R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R³, E y Ar tienen los significados dados en la reivindicación 1.

15 24. Los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic, Id o Ie y las sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de los mismos, de conformidad con las reivindicaciones 19, 20, 21 ó 23, en donde Ar lleva un radical R^a de la fórmula R^{a'}



en donde

Y es N, CH o CF,

20 R^{a1} y R^{a2} son independientemente entre sí seleccionados de alquilo de C₁-C₂, alcoxi de C₁-C₂, alquilo de C₁-C₂ fluorado, con la condición de que para Y sea CH o CF uno de los radicales R^{a1} o R^{a2} puede también ser hidrógeno o flúor, o

25 R^{a1} y R^{a2} juntos forman un radical (CH₂)_m en donde 1 ó 2 de los átomos de hidrógeno puede ser reemplazado por flúor, hidroxilo, alquilo de C₁-C₂ o alcoxi de C₁-C₂, en donde una porción CH₂ puede ser reemplazada por O, S, S=O, SO₂ o N-R^c, siendo R^c hidrógeno o alquilo de C₁-C₂ y en donde m es 2, 3, 4, 5 ó 6.

25. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 24, en donde el radical R^a se selecciona de isopropilo, (R)-1-fluoroetilo, (S)-1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, (R)-1-fluoropropilo, (S)-1-fluoropropilo, 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-fluoro-1-metiletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 1-fluorociclopropilo, (R)-2,2-difluorociclopropilo, (S)-2,2-difluorociclopropilo, (R)- y (S)-2-fluorociclopropilo.
26. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 24, en donde el radical R^a se selecciona de 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 4-(1,1-dioxo)tiomorfolinilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, azetidín-1-ilo, 2-metilazetidín-1-ilo, (S)-2-metilazetidín-1-ilo, (R)-2-metilazetidín-1-ilo, 3-fluoroazetidín-1-ilo, 3-metoxiazetidín-1-ilo, 3-hidroxiázetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, pirrolidín-2-ilo, (S)-pirrolidín-2-ilo, (R)-pirrolidín-2-ilo, pirrolidín-3-ilo, (S)-pirrolidín-3-ilo, (R)-pirrolidín-3-ilo, 2-fluoropirrolidín-1-ilo, (S)-2-fluoropirrolidín-1-ilo, (R)-2-fluoropirrolidín-1-ilo, 3-fluoropirrolidín-1-ilo, (S)-3-fluoropirrolidín-1-ilo, (R)-3-fluoropirrolidín-1-ilo, 2,2-difluoropirrolidín-1-ilo, 3,3-difluoropirrolidín-1-ilo, 2-metilpirrolidín-1-ilo, (S)-2-metilpirrolidín-1-ilo, (R)-2-metilpirrolidín-1-ilo, 3-metilpirrolidín-1-ilo, (S)-3-metilpirrolidín-1-ilo, (R)-3-metilpirrolidín-1-ilo, 1-metilpirrolidín-2-ilo, (S)-1-metilpirrolidín-2-ilo, (R)-1-metilpirrolidín-2-ilo, 1-metilpirrolidín-3-ilo, (S)-1-metilpirrolidín-3-ilo, (R)-1-metilpirrolidín-3-ilo, 2,2-dimetilpirrolidín-1-ilo, 3,3-dimetilpirrolidín-1-ilo, 2-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, (S)-2-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, (R)-2-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, 3-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, (S)-3-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, (R)-3-trifluorometilpirrolidín-1-ilo, 2-oxopirrolidín-1-ilo, 2-oxo-oxazolidín-3-ilo, piperidín-1-ilo, 2-metilpiperidín-1-ilo, (S)-2-metilpiperidín-1-ilo y (R)-2-metilpiperidín-1-ilo.
27. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24, 25 ó 26, en donde el radical R^a lleva 1, 2, 3 ó 4 átomos de flúor.
28. Los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic, Id o Ie y las sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de los mismos, de conformidad con las reivindicaciones 19, 20, 21 ó 23, en donde Ar es fenilo, que lleva un radical R^a, que se selecciona de CHF₂, CH₂F, OCHF₂ y OCH₂F.
29. Los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic, Id o Ie y las sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de los mismos, de conformidad con las reivindicaciones 19, 20, 21 ó 23, en donde 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 donde el radical heteroaromático de 5 ó 6 miembros puede llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, NO₂, NH₂, OH, CN, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ fluorado, cicloalquilo de C₃-C₆ fluorado, alcoxi de C₁-C₆ fluorado, hidroxialquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₄-alquilo de C₂-C₄, hidroxialcoxi de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₄-alcoxi de C₂-C₄, alquilcarbonilo de C₁-C₆, alquilamino de C₁-C₆, di-alquilamino de C₁-C₆, alquilaminocarbonilo de C₁-C₆, di-alquilaminocarbonilo de C₁-C₆, alquilcarbonilo de C₁-C₆ fluorado, alquilcarbonilamino de C₁-C₆, alquilcarbonilamino de C₁-C₆ fluorado, alquilcarboniloxi de C₁-C₆, alquilcarboniloxi de C₁-C₆ fluorado, alcóxicarbonilo de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆ fluorado, alquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆ fluorado y alquilsulfonilo de C₁-C₆ fluorado.
30. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 29, en donde Ar lleva un radical heteroaromático R^a, que se selecciona de furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo y tetrazolilo, donde el radical heteroaromático puede ser insustituído o puede llevar 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄ fluorado y alcoxi de C₁-C₄ fluorado.
31. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 30, en donde Ar es fenilo que lleva un radical R^a en la posición 4 del anillo fenilo.
32. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 31, en donde E es NR³.
33. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 32, en donde R³ es H.
34. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 31, en donde E es CH₂.
35. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 34, en donde R¹ es n-propilo, alquilo de C₂-C₃ lineal, fluorado ó 1-propen-3-ilo.
36. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 35, en donde R^{1a} es hidrógeno.
37. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 36, en donde cualquiera de R^{1a} y R² o R^{1a} y R^{2a} forman una porción (CH₂)_n con n siendo 2 ó 3.
38. Los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 36, en donde R² y R^{2a} son hidrógeno.

39. Los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, Ic, Id y Ie y las sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de los mismos de conformidad con la reivindicación 38, en donde Ar es 4-difluorometoxifenilo.
40. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 38 ó 39, en donde R¹ es n-propilo, alquilo de C₂-C₃ lineal, fluorado ó 1-propen-3-ilo.
- 5 41. Los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 38 a 40, en donde R^{1a} es hidrógeno.
42. Los compuestos de la fórmula Ia y las sales de adición de ácido fisiológicamente toleradas de los mismos de conformidad con la reivindicación 19, en donde R² y R^{2a} son hidrógeno, Ar es 4-difluorometoxifenilo, R¹ es n-propilo, alquilo de C₂-C₃ lineal, fluorado ó 1-propen-3-ilo.
43. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 42, en donde R^{1a} es hidrógeno.
- 10 44. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 42 ó 43, en donde R¹ es propilo.
45. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, opcionalmente junto con al menos un portador fisiológicamente aceptable o sustancia auxiliar.
- 15 46. El uso de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno médico susceptible al tratamiento con un ligando del receptor de dopamina D₃.
47. El uso de conformidad con la reivindicación 46, en donde el trastorno médico es una enfermedad del sistema nervioso central.
48. El uso de conformidad con la reivindicación 46, para el tratamiento de una adicción.
- 20 49. -(R)-N-[7-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-propionamida;
 -(R)-4-Isopropil-N-((R)-7-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
 -4-Isopropil-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
 -(R)-N-[5-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-propionamida;
 -(R)-4-Isopropil-N-(6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-bencenosulfonamida;
- 25 -N-((R)-6-Alilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida;
 -N-((S)-6-Alilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida;
 -4-Isopropil-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
 -N-((S)-6-Alilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-isopropil-N-metil-bencenosulfonamida;
 -4-Isopropil-N-metil-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
- 30 -N-[3-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-7-il]-propionamida;
 -4-Isopropil-N-(7-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il)-bencenosulfonamida;
 -4-Isopropil-N-(5-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-il)-bencenosulfonamida;
 -N-[6-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)-croman-3-il]-propionamida;
 -4-Isopropil-N-(3-propilamino-croman-6-il)-bencenosulfonamida;
- 35 -N-((4aS,10bS)-4-Alil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolin-8-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida;
 -N-((4aS,10bS)-4-Alil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolin-9-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida;
 -N-((4aS,10bS)-4-Alil-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidro-benzo[f]quinolin-7-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida;
 -trans-4-Isopropil-N-(1-propionil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-il)-bencenosulfonamida;
 -trans-4-Isopropil-N-(1-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-il)-bencenosulfonamida;
- 40 -trans-4-Isopropil-N-(1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-il)-bencenosulfonamida;
 -trans-4-trifluorometil-N-(1-propionil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-il)-bencenosulfonamida;

- trans-4-trifluorometil-N-(1-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-7-il)-bencenosulfonamida;
 -trans-4-trifluorometil-N-(1-propil-1,2,3,4,4a,5,10,10a-octahidro-benzo[g]quinolin-8-il)-bencenosulfonamida;
 -N-((S)-6-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida;
 -N-((R)-6-Dipropilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida;
- 5 -N-((S)-6-Dipropilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida;
 -N-[7-(4-Trifluorometoxi-bencenosulfonilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il]-propionamida;
 -N-[7-(4-Isopropil-bencenosulfonilamino)-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il]-propionamida;
 -N-[7-[4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonilamino]-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-3-il]-propionamida;
 -N-(3-Propilamino-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-7-il)-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida;
- 10 -4-Isopropil-N-(3-propilamino-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-7-il)-bencenosulfonamida;
 -4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-(3-propilamino-3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridin-7-il)-bencenosulfonamida;
 -4-Oxazol-5-il-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
 -((S)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 5-oxazol-5-il-tiofen-2-sulfónico;
 -((S)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 5-isoxazol-5-il-tiofen-2-sulfónico;
- 15 -N-((S)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonamida;
 -N-((S)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonamida;
 -N-((S)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonamida;
 -((S)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 5-isoxazol-3-il-tiofen-2-sulfónico;
 -4-((R)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
- 20 -4-Morfolin-4-il-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
 -4-Difluorometoxi-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
 -N-((S)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etil)-bencenosulfonamida;
 -4-(2,2-Difluoro-ciclopropil)-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
 -N-((S)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida;
- 25 -4-Dimetilamino-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
 -4-(3-Fluoro-propil)-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
 -((S)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 5-propil-tiofen-sulfónico;
 -4-Cloro-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
 -N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-trifluorometilbencenosulfonamida;
- 30 -4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
 -4-((R)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
 -4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
 -4-(3-Fluoro-propil)-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
 -4-(2-Fluoro-etil)-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
- 35 -4-Acetil-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
 -4-(1-Hidroxil-1-metil-etil)-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
 -4-(1-Fluoro-1-metil-etil)-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;

- N-((S)-6-Etilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida;
- N-((S)-6-Etilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-isopropil-bencenosulfonamida;
- N-[(S)-6-(2-Fluoro-etilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida;
- N-[(S)-6-(2-Fluoro-etilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-4-isopropil-bencenosulfonamida;
- 5 -N-[(S)-6-(3-Fluoro-propilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida;
- N-[(S)-6-(3-Fluoro-propilamino)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-4-isopropil-bencenosulfonamida;
- N-((S)-6-Etilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonamida;
- N-((S)-6-Etilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonamida;
- 4-Isopropil-N-(3-propilamino-croman-7-il)-bencenosulfonamida;
- 10 -4-((S)-2-Fluoro-1-metil-etil)-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
- N-((R)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-bencenosulfonamida;
- 4-Difluorometoxi-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
- 4-Difluorometoxi-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
- N-((S)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-4-pirazol-1-il-bencenosulfonamida;
- 15 -4-(2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
- 4-Oxazol-5-il-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
- ((R)-6-Propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 5-oxazol-5-il-tiofen-2-sulfónico;
- 4-(2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida;
- 4-(Bromo)-N-((R)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-bencenosulfonamida.
- 20 50. 4-Difluorometoxi-N-((S)-6-propilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-bencenosulfonamida.