



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 303 065**

51) Int. Cl.:

**C07D 213/76** (2006.01)

**C07D 239/48** (2006.01)

**C07D 487/08** (2006.01)

**C07D 213/74** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61P 13/12** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86) Número de solicitud europea: **04726985 .7**

86) Fecha de presentación : **13.04.2004**

87) Número de publicación de la solicitud: **1613596**

87) Fecha de publicación de la solicitud: **11.01.2006**

54) Título: **Compuestos de N-[(piperazinil)hetaril]arilsulfonamida con afinidad para el receptor de dopamina D<sub>3</sub>.**

30) Prioridad: **14.04.2003 US 413233**

45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.08.2008**

45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.08.2008**

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

72) Inventor/es: **Braje, Wilfried;**  
**Haupt, Andreas;**  
**Lubisch, Wilfried;**  
**Grandel, Roland;**  
**Drescher, Karla;**  
**Geneste, Hervé;**  
**Unger, Liliane;**  
**Sauer, Daryl, R. y**  
**Turner, Sean, C.**

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

ES 2 303 065 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de N-[(piperazinil)hetaril]arilsulfonamida con afinidad para el receptor de dopamina D<sub>3</sub>.

5 La presente invención se relaciona con compuestos de N-[(piperazinil)hetaril]arilsulfonamida novedosos. Los compuestos poseen propiedades terapéuticas valiables y son adecuados, en particular, para tratar enfermedades que responden a la modulación del receptor de dopamina D<sub>3</sub>.

10 Las neuronas obtienen su información por medio de receptores acoplados a la proteína G, *inter alia*. Un gran número de sustancias ejercen su efecto por medio de estos receptores. Uno de ellos es dopamina. Existen resultados confirmados con respecto a la presencia de dopamina y su función fisiológica como un neurotransmisor. Las alteraciones en el sistema de trasmisor dopaminérgico resultan en enfermedades del sistema nervioso central que incluye, por ejemplo, esquizofrenia, depresión y enfermedad de Parkinson. Estas enfermedades, y otras, se tratan con drogas que interactúan con los receptores de dopamina.

15 Hasta 1990, dos subtipos de receptor de dopamina han sido definidos claramente farmacológicamente, a saber los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>. Más recientemente, un tercer subtipo se ha encontrado, a saber el receptor D<sub>3</sub> que aparece para mediar algunos efectos de antipsicóticos y anparquisonianos (J.C. Schwartz *et al.*, The Dopamine D<sub>3</sub> Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, pages 135-144; M. Dooley *et al.*, Drugs and Aging 1998,12,495-514, J.N. Joyce, Pharmacology and Therapeutics 2001, 90, pp. 231-59 "The Dopamine D<sub>3</sub> Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs").

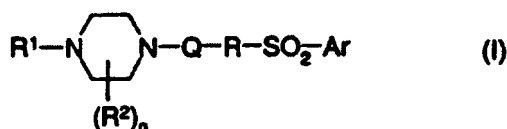
25 Desde entonces, los receptores de dopamina se han dividido en dos familias. Por una parte, hay el grupo D<sub>2</sub>, que consiste de receptores D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>, y, por otra parte, el grupo D<sub>1</sub>, que consiste de receptores D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub>. Mientras que los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> se distribuyen ampliamente, los receptores D<sub>3</sub> aparecen por ser regiosselectivamente expresados. Así, estos receptores se encuentran preferencialmente en el sistema límbico y las regiones de proyección del sistema de dopamina mesolímbico, específicamente en el nucleus accumbens, pero también en otras regiones, tales como la amígdala. Debido a esta expresión regiosselectiva comparativamente, los receptores de dopamina D<sub>3</sub> se relacionan como siendo un objetivo que tiene pocos efectos colaterales y es asumido que mientras un ligando D<sub>3</sub> selectivo tendría las propiedades de los antipsicóticos conocidos, no tendría sus efectos colaterales neurológicos mediados por el receptor de dopamina D<sub>2</sub> (P. Sokoloff *et al.*, Localization and Function of the D<sub>3</sub> Dopamine Receptor, *Arzneim. Forsch./Drug Res.* 42#(1), 224 (1992); P. Sokoloff *et al.* Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D<sub>3</sub>) as a Target for Neuroleptics, *Nature*, 347, 146 (1990)).

35 Los compuestos que tienen una afinidad para el receptor de dopamina D<sub>3</sub> han sido descritos en la técnica anterior en varias ocasiones, por ejemplo en la WO 96/02519, WO 96/02520, WO 96/02249, WO 96/02246 y DE 10131543 y WO 99/02503. Algunos de estos compuestos poseen afinidades altas para el receptor de dopamina D<sub>3</sub>. Por lo tanto se han propuesto como adecuados para tratar enfermedades del sistema nervioso central. Algunos de los compuestos descritos en estas publicaciones poseen una estructura piperazinilhetarilo.

Bromidge *et al.*, *J. Med. Chem.* 1999 42 202-205 and *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11 (2001) 2843-2846 describe derivados de piperazina con afinidad para los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>.

45 La invención se basa en el objeto de proporcionar compuestos que actúan como ligandos del receptor de dopamina D<sub>3</sub>.

Este objeto es lograr por medio de compuestos de N-[(piperazinil)hetaril]arilsulfonamida de la fórmula general I



55 en el que

R es oxígeno, un grupo N-R<sup>3</sup> o un grupo CR<sup>3a</sup> R<sup>3b</sup>;

60 Q es un radical aromático de 6 miembros, bivalente que posee 1 o 2 átomos de N como miembros en el anillo y que opcionalmente lleva uno o dos sustituyentes R<sup>a</sup> que es/son seleccionados, independientemente uno del otro, de halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> R<sup>4</sup>, COR<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

65 Ar es fenilo o un radical heteroaromático de 6 miembros que posee 1 o 2 átomos de N como miembros en el anillo y que lleva uno o dos sustituyentes R<sup>b</sup>, que es/son seleccionados de halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, COR<sup>5</sup>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo

## ES 2 303 065 T3

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, con esto también es posible para dos radicales R<sup>b</sup> que se unen un átomo de C adyacentes de Ar estar junto al alquileo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

n es 0, 1 o 2;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> o alquino C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o, junto con R<sup>1</sup>, es alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> o, en el caso de n = 2, los dos radicales R<sup>2</sup> pueden juntos ser alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo o bencilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo o bencilo; y

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son cada uno independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o junto con el nitrógeno al cual ellos se unen forman un heterociclo de 3-, 4-, 5- o 6-miembros saturado, que adicionalmente puede comprender un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional como un miembro del anillo y que puede llevar 1, 2, 3 o 4 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

Los N-óxidos de estos y las sales de adición ácida toleradas fisiológicamente de estos compuestos.

Estos compuestos no han sido descritos previamente, con la excepción de 4-metil-N-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]bencenosulfonamida y 4-cloro-N-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]bencenosulfonamida, que se ofrecen para venta por Ambinter, Paris, como sustancias de prueba para colecciones exploratorias.

La presente invención por lo tanto se relaciona con compuestos N-[(piperazinil)hetaril]arilsulfonamida de la fórmula general I, a sus N-óxidos y a sus sales de adición ácida fisiológicamente toleradas, con la excepción de los compuestos 4-metil-N-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]bencenosulfonamida y 4-cloro-N-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]bencenosulfonamida.

La presente invención también se relaciona con el uso de compuestos N-[(piperazinil)hetaril]arilsulfonamida de la fórmula general I, de sus N-óxidos y de sus sales de adición ácida para producir una composición farmacéutica para tratar enfermedades que responden a la influencia de agonistas o antagonistas del receptor de dopamina D<sub>3</sub>.

Las enfermedades que responden a la influencia de agonistas o antagonistas del receptor de dopamina D<sub>3</sub> incluyen, en particular, alteraciones y enfermedades del sistema nervioso central, en particular alteraciones afectivas, alteraciones neuróticas, alteraciones por estrés y alteraciones de somatoforma y psicosis, especialmente esquizofrenia y depresión y, en adición, alteraciones de función de riñón, en particular alteraciones de función de riñón que se originan por diabetes mellitus (ver WO 00/67847).

De acuerdo con la invención, por lo menos un compuesto de la fórmula general I que tiene los significados mencionados en el inicio se utiliza para tratar las indicaciones anteriormente mencionadas. Los compuestos proporcionados de la fórmula I poseen uno o más centros de asimetría, esto también es posible al usar mezclas enantioméricas, en particular racematos, mezclas diastereoméricas y mezclas tautoméricas, preferiblemente, sin embargo, los enantiómeros esencialmente puros respectivos, diastereómeros y tautómeros.

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

Es posible en forma similar utilizar N-óxidos de los compuestos de la fórmula I. En los N-óxidos de los compuestos de la fórmula I, uno o más de los átomos de N que es/son miembros en el anillo, y en particular miembros en el anillo en los heterociclos aromáticos Q y/o Ar, están presentes como un grupo N-óxido. Se da preferencia a aquellos N-óxidos de la fórmula I en el que los átomos de nitrógeno en el anillo piperazina no forman cualquier grupo N-óxido. Los N-óxidos particularmente preferidos exhiben un grupo N-óxido en uno o dos de los átomos de nitrógeno en el anillo de Ar y/o Q.

## ES 2 303 065 T3

Aquí y en el que sigue, el halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

Alquilo  $C_n-C_m$  (también en los radicales tales como alcoxi, alcoxialquilo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino etc.) es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de  $n$  a  $m$  átomos de carbono, por ejemplo 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, terc-butilo,  $n$ -pentilo, 2-pentilo, neopentilo,  $n$ -hexilo y similares.

Haloalquilo  $C_1-C_4$  (también en los radicales tales como haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalquiltio, etc.) es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de C en los que todos o algunos, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 de los átomos de hidrógeno, es/son reemplazados por átomos de halógeno, en particular por cloro o flúor. El haloalquilo preferido es fluoroalquilo  $C_1-C_2$  o fluorocloroalquilo  $C_1-C_2$ , en particular  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_2Cl$ ,  $CH_2F$ , y  $CH_2CF_3$ .

Hidroalquilo  $C_1-C_4$  es un grupo alquilo  $C_1-C_4$  que posee un grupo OH, tal como 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 2-metil-2-hidroxipropilo, etc.

Alcoxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$  es un grupo alquilo  $C_1-C_4$  que lleva un sustituyente alcoxi  $C_1-C_4$ , por ejemplo metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 1-metoxietilo, 2-etoxietilo, 1-etoxietilo,  $n$ -propoximetilo, isopropoximetilo,  $n$ -butoximetilo, (1-metilpropoxi)metilo, (2-metilpropoxi)metilo,  $CH_2-OC(CH_3)_3$ , 2-(metoxi)etilo, 2-(etoxi)etilo, 2-( $n$ -propoxi)etilo, 2-(1-metiletoxi)etilo, 2-( $n$ -butoxi)etilo, 2-(1-metilpropoxi)etilo, 2-(2-metilpropoxi)etilo, 2-(1',1-dimetiletoxi)etilo, 2-(metoxi)propilo, 2-(etoxi)propilo, 2-( $n$ -propoxi)propilo, 2-(1-metiletoxi)propilo, 2-( $n$ -butoxi)propilo, 2-(1-metilpropoxi)propilo, 2-(2-metilpropoxi)propilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 3-(metoxi)propilo, 3-(etoxi)propilo, 3-( $n$ -propoxi)propilo, 3-(1-metiletoxi)propilo, 3-( $n$ -butoxi)propilo, 3-(1-metilpropoxi)propilo, 3-(2-metilpropoxi)propilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 2-(metoxi)butilo, 2-(etoxi)butilo, 2-( $n$ -propoxi)butilo, 2-(1-metiletoxi)butilo, 2-( $n$ -butoxi)butilo, 2-(1-metilpropoxi)butilo, 2-(2-metilpropoxi)butilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 3-(metoxi)butilo, 3-(etoxi)butilo, 3-( $n$ -propoxi)butilo, 3-(1-metiletoxi)butilo, 3-( $n$ -butoxi)butilo, 3-(1-metilpropoxi)butilo, 3-(2-metilpropoxi)butilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 4-(metoxi)butilo, 4-(etoxi)butilo, 4-( $n$ -propoxi)butilo, 4-(1-metiletoxi)butilo, 4-( $n$ -butoxi)butilo, 4-(1-metilpropoxi)butilo, 4-(2-metilpropoxi)butilo o 4-(1,1-dimetiletoxi)butilo, preferiblemente metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-(metoxi)propilo, 2-(etoxi)propilo o 3-(metoxi)propilo, o 3-(etoxi)propilo.

Cicloalquilo  $C_3-C_6$  es un radical cicloalifático que tiene de 3 a 6 átomos de C, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Cicloalquilo  $C_3-C_6$ -alquilo  $C_1-C_4$  es un grupo alquilo  $C_1-C_4$  que lleva un radical cicloalquilo  $C_3-C_6$ , por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 1-ciclopentiletilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo, 1-ciclopropilpropilo, 1-ciclobutilpropilo, 1-ciclopentilpropilo, 2-ciclopropilpropilo, 2-ciclobutilpropilo, 2-ciclopentilpropilo, 3-ciclopropilpropilo, 3-ciclobutilpropilo, 3-ciclopentilpropilo, 1-ciclopropil-1-metiletilo, 1-ciclopentil-1-metiletilo, 1-ciclopentil-1-metiletilo, 3-ciclohexilpropilo, 1-ciclohexil-1-metiletilo, 1-ciclohexil-1-metiletilo o 1-ciclohexil-1-metiletilo.

Alqueno  $C_2-C_4$  (también en radicales tales como alquenoiloxi) es un radical hidrocarburo insaturado único que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, por ejemplo vinilo, alil(2-propen-1-il), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metalil(2-metilprop-2-en-1-il) y similares. Alqueno  $C_3-C_4$  es, en particular, alilo, 1-metilprop-2-en-1-ilo, 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, metalilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 1-metilbut-2-en-1-ilo o 2-etilprop-2-en-1-ilo.

Alquino  $C_3-C_6$  (también en radicales tales como alquinoiloxi) es un radical hidrocarburo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C que poseen un enlace triple, por ejemplo propargilo (2-propin-1-il), 1-metilprop-2-in-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 2-pentin-1-ilo, 1-pentin-3-ilo, etc.

Ejemplos de radicales heteroaromáticos de 6 miembros que poseen 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros en el anillo son, en particular, 2-, 3- o 4-piridinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 2- o 3-pirazinilo y 3- o 4-piridazinilo. Ejemplos de radicales heteroaromáticos de 6 miembros, bivalentes que poseen 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros en el anillo son, en particular, piridin-2,4-diilo, piridin-2,5-diilo, piridin-2,6-diilo, piridin-3,5-diilo, pirimidin-2,4-diilo, pirimidin-2,5-diilo, pirimidin-4,6-diilo, pirazin-2,5-diilo, pirazin-2,6-diilo, piridazin-3,6-diilo y piridazin-3,5-diilo.

Con respecto a la utilización de los compuestos de acuerdo con la invención como ligandos de receptor de dopamina  $D_3$ , se da preferencia a aquellos compuestos de la fórmula I en los que el anillo piperazina se une al radical heteroaromático Q en la posición meta o, en particular, en la posición para con respecto al grupo R.

En una modalidad el radical  $R^a$  se selecciona de halógeno, CN,  $NO_2$ ,  $CO_2R^4$ ,  $COR^5$ , alquilo  $C_1-C_4$  y haloalquilo  $C_1-C_4$ . Los significados preferidos de  $R^4$  y  $R^5$  son, independientemente uno del otro, H o alquilo  $C_1-C_4$ . En otra modalidad  $R^a$  se selecciona de alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$  y  $NR^6R^7$ . En esta modalidad los significados preferidos de  $R^6$  y  $R^7$  son independientemente uno del otro metilo o etilo.

El radical heteroaromático Q puede ser no sustituido o posee un sustituyente  $R^a$  que se selecciona de halógeno, alquilo  $C_1-C_4$  y haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$ ,  $NR^6R^7$  y haloalcoxi  $C_1-C_4$ . En una modalidad el radical  $R^a$  se selecciona de halógeno, alquilo  $C_1-C_4$  y haloalquilo  $C_1-C_4$ . En otra modalidad preferida  $R^a$  se selecciona de alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$  y  $NR^6R^7$  con preferencia específica dada a metoxi,  $NH_2$ , metilamino, dimetilamino, etilamina, dietilamino y metiletilamino.

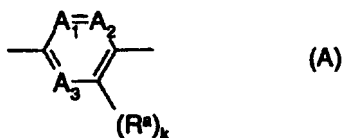
## ES 2 303 065 T3

En una modalidad muy preferida, Q es no sustituido.

En otra modalidad muy preferida, Q lleva un radical seleccionado de haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup> o NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup> y especialmente metoxi o metilo.

Se da preferencia a las variables Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y Ar preferiblemente que tienen, independientemente uno del otro, los significados dados adelante:

Q es preferiblemente un radical de la fórmula A:



en el que A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> son, independientemente uno del otro, N o CH, y uno o dos de las variables A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> pueden también ser C-R<sup>a</sup>, con A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> no son simultáneamente N o son simultáneamente seleccionados de CH y C-R<sup>a</sup>. En la fórmula A, k es 0 o 1 y R<sup>a</sup> tiene los significados mencionados anteriormente.

En la fórmula A, R<sup>a</sup> se selecciona preferiblemente de halógeno, especialmente cloro o flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, especialmente metilo, y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, especialmente trifluorometilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> especialmente metoxi, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, especialmente difluorometoxi o trifluorometoxi, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup> especialmente metilamino o etilamino, y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, especialmente dimetilamino, dietilamino o metiletilamino. El átomo de C que se localiza entre los átomos A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> preferiblemente lleva el radical piperazinilo.

En particular, ninguna de las variables A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> es C-R<sup>a</sup>. Los radicales Q preferidos son aquellos de la fórmula A, en el que A<sub>1</sub> y/o A<sub>3</sub> es/son N, el resto de las variables A<sub>1</sub> o A<sub>2</sub> es CH o C-R<sup>a</sup>, A<sub>2</sub> es CH, y el radical piperazinilo se une al átomo de C que se localiza entre A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub>.

Se da preferencia adicionalmente a los compuestos de la fórmula I, en el que A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> en la fórmula A son N y A<sub>3</sub> es CH o C-R<sup>a</sup>.

En una modalidad muy preferida k en la fórmula A es 0. En particular, Q es piridin-2,5-diilo o pirimidin-2,5-diilo que son no sustituidos o son capaces de poseer un sustituyente R<sup>a</sup> que es diferente de hidrógeno. El radical piperazinilo luego se dispone preferiblemente en la posición 2.

En otra modalidad muy preferida k en la fórmula A es 1, A<sub>3</sub> es N, A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> son, independientemente uno del otro, N o CH y R<sup>a</sup> se selecciona de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En particular R<sup>a</sup> es metoxi o metilo. Más preferiblemente el radical piperazina se localiza en la posición 2. En esta modalidad se prefieren especialmente los compuestos, en los que A<sub>1</sub> es N o CH, en particular CH y A<sub>2</sub> es CH.

Ar es preferiblemente fenilo o piridilo que posee uno o dos de los sustituyentes anteriormente mencionados R<sup>b</sup>. Con respecto a utilizar los compuestos de acuerdo con la invención como ligandos de receptor de dopamina D<sub>3</sub>, se da preferencia a aquellos compuestos de la fórmula I en el que Ar lleva un sustituyente R<sup>b</sup> en la posición para y, en donde un sustituyente adicional y apropiada R<sup>b</sup> en la posición orto o en la posición meta, en cada caso se relaciona con el sitio de unión para el grupo sulfonamida. Los radicales R<sup>b</sup> pueden ser idénticos o diferentes. Se da preferencia a los radicales R<sup>b</sup> en la posición para se seleccionan de alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> NHR<sup>6</sup> y NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>.

En una modalidad preferida el radical R<sup>b</sup> en la posición para se selecciona de alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, en particular, de alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, especialmente isopropilo, y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, especialmente ciclopropilo. Se da preferencia muy particular al radical R<sup>b</sup> que se dispone en la posición para de AR es isopropilo.

En una modalidad preferida el radical R<sup>b</sup> en la posición para se selecciona de NHR<sup>6</sup> y NR<sup>6</sup> R<sup>7</sup>. En esta modalidad los significados preferidos de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente uno del otro metilo o etilo o forman junto con el átomo de N un heterociclo de 3-, 4-, 5- o 6-miembros saturado, que adicionalmente puede comprender un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional como un miembro del anillo y que puede llevar 1, 2, 3 o 4 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo un radical del grupo que consiste de aziridinilo, azetidino, piperidinilo, morfolinilo etc.

Los radicales R<sup>b</sup> preferidos en la posición meta o la posición orto se seleccionan de halógeno, especialmente cloro y flúor, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, especialmente metilo, CN, trifluorometilo y difluorometilo.

Con respecto a utilizar los compuestos de acuerdo con la invención como ligandos del receptor de dopamina D<sub>3</sub>, se da preferencia a aquellos compuestos de la fórmula I en el cual R<sup>1</sup> es diferente de hidrógeno, en particular hidrógeno y metilo. En particular, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, ciclopropilmetilo o, particular preferiblemente, etilo, alilo o n-propilo.

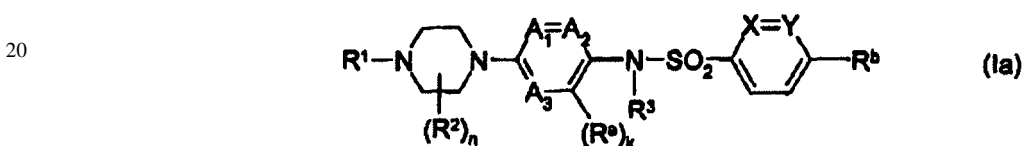
## ES 2 303 065 T3

La variable n es preferiblemente 0 o 1. Dado que n es  $\neq 0$ ,  $R^2$  es preferiblemente metilo. Cuando n es  $\neq 0$ , el grupo  $R^2$  se une preferiblemente a un átomo de carbono en el anillo piperazina que está adyacente al grupo  $R^1-N$ . Los compuestos particularmente preferidos, n = 0. También se da preferencia particular a compuestos de la fórmula I en el que aplica que n = 1 y  $R^2$  es un grupo metilo que se une a un átomo de carbono en el anillo piperazina que está adyacente al grupo  $R^1-N$ . Los compuestos luego pueden estar presentes como un racemato, como enantiómeros puros o como mezclas no racémicas de los enantiómeros. Entre estos, se da preferencia particular a aquellos compuestos en el que el átomo de C que lleva el grupo metilo exhibe la configuración S.

$R^3$  es preferiblemente hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$  y, en particular, hidrógeno.

Si R es un grupo  $CR^{3a}R^{3b}$ , por lo menos uno de los radicales  $R^{3a}$  o  $R^{3b}$  es hidrógeno. Más preferiblemente ambos radicales  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  son hidrógeno.

Entre los compuestos de la fórmula general 1, se da preferencia a los compuestos I, en donde R es  $N-R^3$ , en donde  $R^3$  es como se definió anteriormente y especialmente H. Entre estos compuestos se da preferencia a los compuestos de la fórmula general 1a



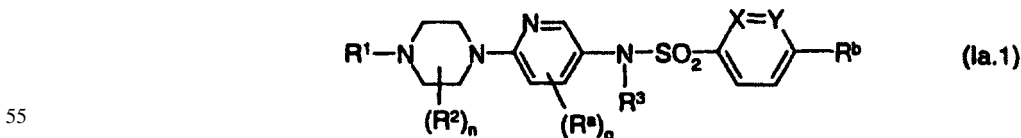
en el cual n,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^a$  y  $R^b$  tienen los significados mencionados previamente, en particular los significados especificados como preferidos, y en el que  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  son, independientemente uno del otro, N o CH, y una de las variables  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  puede también ser  $C-R^a$ , con  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  no son simultáneamente N o simultáneamente se selecciona de CH y  $C-R^a$ , y X y Y se seleccionan de CH,  $C-R^{b'}$  y N, en el cual  $R^{b'}$  es halógeno, metilo, CN, difluorometilo o trifluorometilo, con X y Y no son simultáneamente N o son simultáneamente  $GR^{b'}$ , y k es 0 o 1.  $R^a$  tiene los significados mencionados anteriormente. En particular,  $R^a$  se selecciona de halógeno, especialmente cloro o flúor, alquilo  $C_1-C_4$ , especialmente metilo, y haloalquilo  $C_1-C_4$ , especialmente trifluorometilo, alcoxi  $C_1-C_4$  especialmente metoxi, haloalcoxi  $C_1-C_4$ , especialmente difluorometoxi o trifluorometoxi,  $NH_2$ ,  $NHR^6$  especialmente metilamino o etilamino, y  $NR^6R^7$ , especialmente dimetilamino, dietilamino o metiletilamino.

En particular, ninguna de las variables  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  es  $C-R^a$ . Los compuestos 1a preferidos son aquellos en los que  $A_1$  y/o  $A_3$  es/son N, el resto de las variables  $A_1$  o  $A_2$  es CH o  $C-R^a$ ,  $A_2$  es CH.

En una modalidad particular preferida, k = 0. Entre estos, se da preferencia adicional al compuesto I en el que  $A_1$  y  $A_2$  son N y  $A_3$  es CH o  $C-R^a$ . Entre estos, se da preferencia a aquellos compuestos de la fórmula 1a en los que X o Y es CH o N y, en particular, ambos son CH.

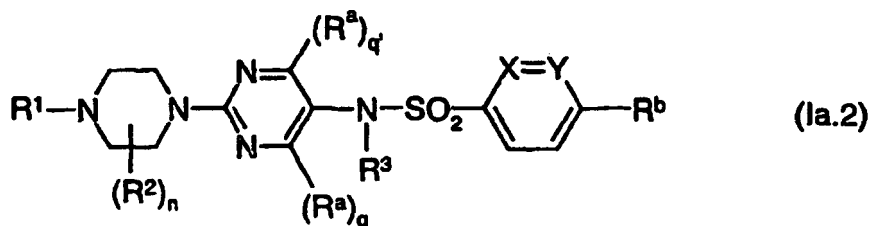
En otra modalidad muy preferida k en la fórmula 1a es 1,  $A_3$  es N,  $A_1$  y  $A_2$  son, independientemente uno del otro, N o CH y  $R^a$  se selecciona de alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^6$ ,  $NR^6R^7$  y haloalcoxi  $C_1-C_4$ . En particular  $R^a$  es metoxi o metilo. En esta modalidad los compuestos especialmente preferidos son, en los que  $A_1$  es N o CH, en particular CH y  $A_2$  es CH.

Entre los compuestos de fórmula general 1a, se da preferencia a los compuestos de fórmula general 1a.1



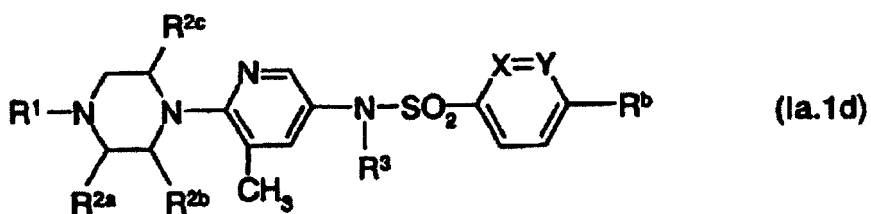
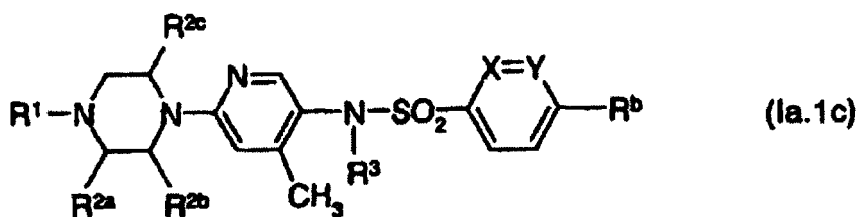
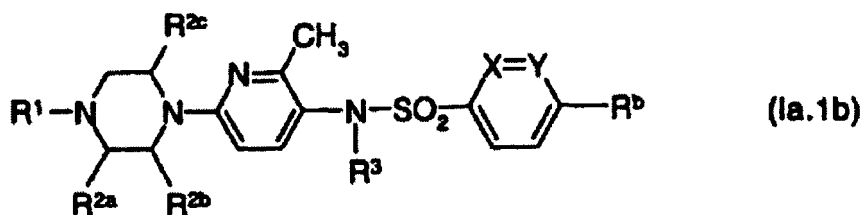
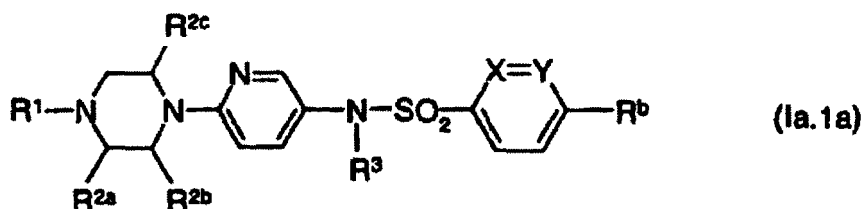
en el cual n, X, Y,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^a$  y  $R^b$  tienen los significados mencionados previamente, en particular los significados especificados como referidos, y q es 0, 1 o 2 y en particular 0 o 1. Si q es 1, el radical  $R^a$  está unido preferiblemente al átomo de carbono que está adyacente al átomo de nitrógeno del anillo piridina.

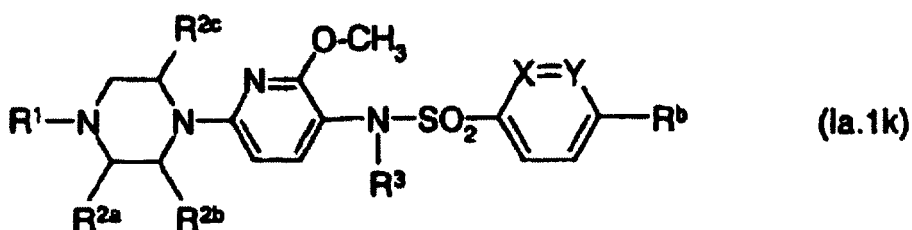
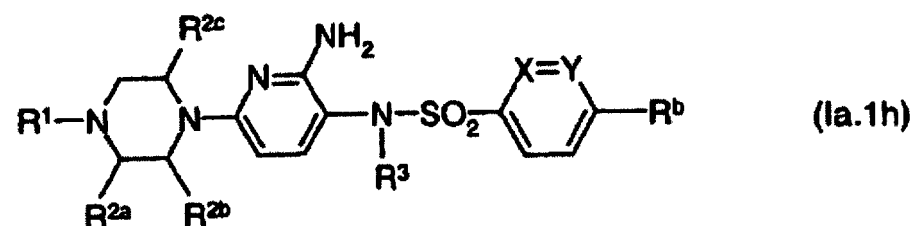
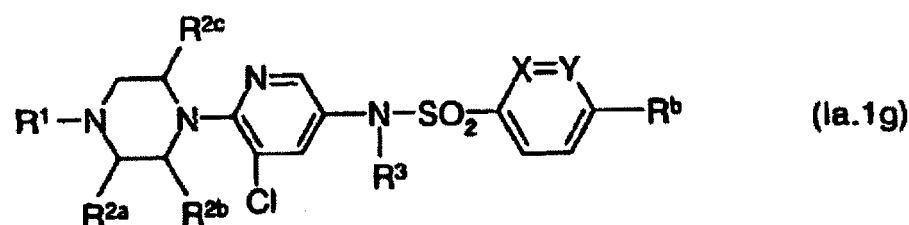
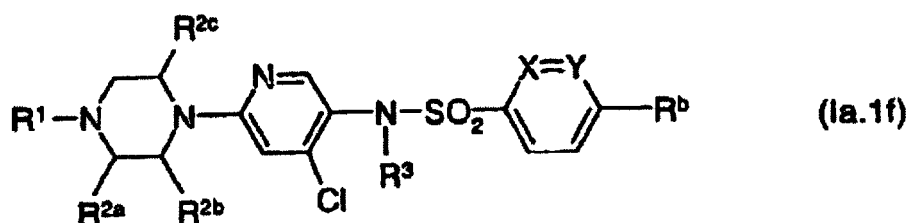
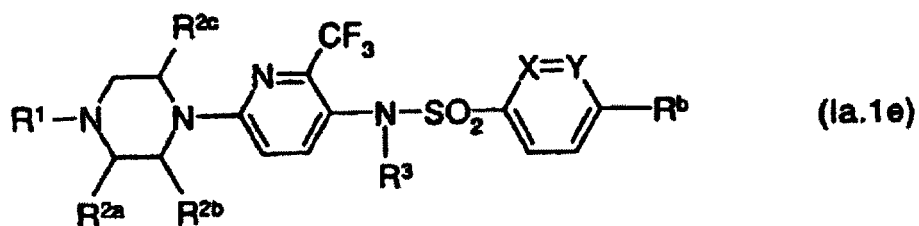
Entre los compuestos de fórmula general 1a, se da preferencia adicional a los compuestos de fórmula general 1a.2



15 en el cual n, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> tienen los significados mencionados previamente, en particular los significados especificados como referidos, y q y q' son independientemente uno del otro 0 o 1, con q+q' preferiblemente siendo 0 o 1.

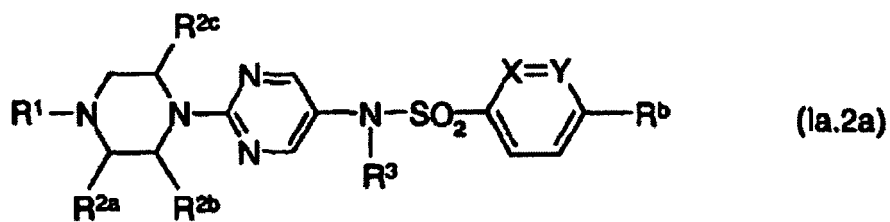
20 Ejemplos de los compuestos de la fórmula 1a.1 son los compuestos de las siguientes fórmulas generales 1a.1a, 1a.1b, 1a.1c, 1a.1d, 1a.1e, 1a.1f, 1a.1h y 1a.1k:

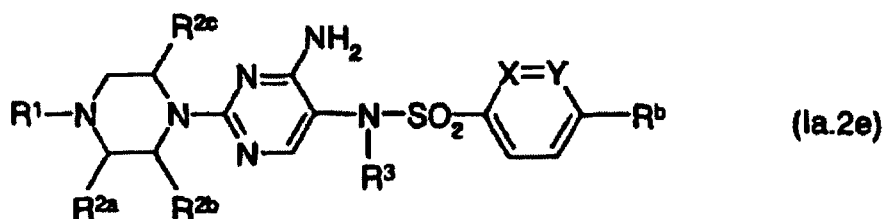
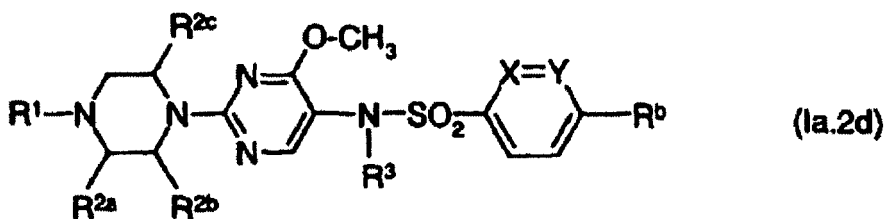
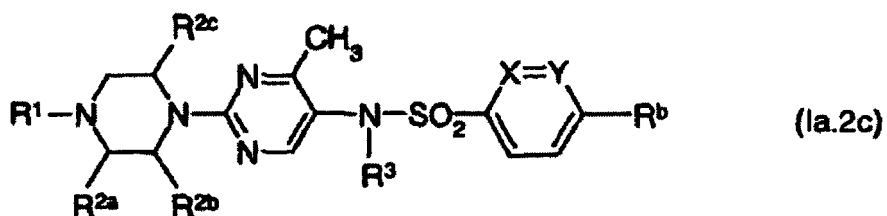
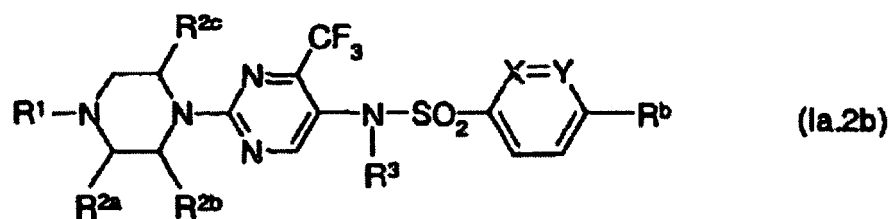




55 en el cual R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>3</sup>, X, Y y R<sup>b</sup>, tienen los significados especificados en una línea en la Tabla 1.

Ejemplos de los compuestos de la fórmula Ia.2 son los compuestos de las siguientes fórmulas generales Ia.2a, Ia.2b, Ia.2c, Ia.2d y Ia.2e:





en el cual R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>3</sup>, X, y y R<sup>b</sup> tienen los significados especificados en una línea en la Tabla 1.

TABLA 1

45

50

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>2b</sup>	R <sup>2c</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	R <sup>b</sup>
1.	H	H	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
2.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

55

60

65

ES 2 303 065 T3

3.	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
5.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
6.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
7.	H	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
8.	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
9.	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
10.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
11.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
12.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
13.	CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
14.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
15.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
16.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
17.	CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
18.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
19.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
20.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
21.	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
22.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
23.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
24.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
25.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
26.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
27.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
28.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
29.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
30.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
31.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
32.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
33.		(s)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
34.		(s)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
35.		<i>rac</i> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
36.		<i>rac</i> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
37.		(R)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
38.		(R)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	H	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
39.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
40.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
41.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
42.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
43.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
44.	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

ES 2 303 065 T3

5	45.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	46.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	47.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	48.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	49.	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
10	50.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	51.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	52.	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
15	53.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	54.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	55.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
20	56.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	57.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	58.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
25	59.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	60.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	61.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	62.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
30	63.	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	64.	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	H	H	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	65.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
35	66.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	67.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	68.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
40	69.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	70.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	71.	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
45	72.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	73.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	74.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	75.	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
50	76.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	77.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	78.	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
55	79.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	80.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	81.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
60	82.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	83.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	84.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
65	85.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	86.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

## ES 2 303 065 T3

87.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
88.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
89.	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
90.	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	H	H	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
91.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
92.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>	H	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
93.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
94.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
95.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
96.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
97.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
98.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
99.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
100.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
101.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
102.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
103.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
104.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
105.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
106.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
107.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
108.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
109.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
110.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
111.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
112.	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
113.	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
114.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
115.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
116.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
117.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
118.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
119.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
120.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
121.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
122.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
123.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
124.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
125.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(T)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
126.	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
127.	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
128.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

ES 2 303 065 T3

	129	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> -	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	130	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
5	131	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	132	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	133	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
10	134	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	135	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	136	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
15	137	H	H	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	138	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	139	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
20	140	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	141	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	142	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
25	143	H	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	144	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	145	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	146	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
30	147	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	148	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	149	CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
35	150	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	151	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	152	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
40	153	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	154	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	155	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
45	156	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	157	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	158	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
50	159	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	160	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	-c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	161	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
55	162	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	163	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	164	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
60	165	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	166	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	167	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	168	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
65	169	(s)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	170	(s)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>

## ES 2 303 065 T3

171	$rac(CH_2)_3$	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
172	$rac(CH_2)_4$	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
173	$(R)(CH_2)_3$	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
174	$(R)(CH_2)_4$	H	H	H	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
175	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
176	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
177	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
178	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
179	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
180	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
181	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
182	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
183	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-C	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
184	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
185	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
186	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
187	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
188	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
189	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
190	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
191	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
192	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
193	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
194	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
195	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
196	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
197	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
198	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
199	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
200	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
201	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
202	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
203	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
204	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
205	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
206	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
207	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
208	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
209	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
210	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
211	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
212	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>

## ES 2 303 065 T3

213	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	
214	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	
5	215	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	
216	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	
217	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	
10	218	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
219	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	
220	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	
15	221	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
222	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	
223	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	
20	224	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
225	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	
226	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	
25	227	H	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
228	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
229	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
230	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
30	231	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
232	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
233	H	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
35	234	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
235	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
236	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
40	237	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
238	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
239	CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
45	240	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
241	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
242	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
50	243	CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
244	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
245	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
55	246	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
247	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
248	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
249	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
60	250	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
251	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
252	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
65	253	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
254	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	

## ES 2 303 065 T3

255	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
256	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
257	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
258	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
259	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
260	(s)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
261	(s)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
262	rac(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
263	rac(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
264	(R)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
265	(R)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	H	H	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
266	H	H	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
267	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
268	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
269	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
270	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
271	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
272	H	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
273	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
274	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
275	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
276	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
277	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
278	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	rac-CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
279	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	rac-CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
280	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
281	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
282	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
283	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
284	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
285	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
286	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
287	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
288	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
289	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
290	(s)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
291	(s)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
292	rac(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
293	rac(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
294	(R)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
295	(R)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	H	H	CH	CH	CH <sub>3</sub>
296	H	H	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

## ES 2 303 065 T3

297	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
298	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
5	299	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
300	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
301	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
10	302	H	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
303	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
304	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
15	305	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
306	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
307	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
20	308	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
309	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
310	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
25	311	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
312	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
313	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
314	(s)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
30	315	(s)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
316	<i>rac</i> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
317	<i>rac</i> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
35	318	(R)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
319	(R)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
40	320	H	H	H	H	H	N	CH	CH=CH <sub>2</sub>
321	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH=CH <sub>2</sub>	
322	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH=CH <sub>2</sub>	
323	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH=CH <sub>2</sub>	
45	324	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH=CH <sub>2</sub>
325	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH=CH <sub>2</sub>	
326	H	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH=CH <sub>2</sub>	
50	327	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH=CH <sub>2</sub>
328	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH=CH <sub>2</sub>	
329	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH=CH <sub>2</sub>	
55	330	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH=CH <sub>2</sub>
331	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH=CH <sub>2</sub>	
332	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH=CH <sub>2</sub>	
333	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH=CH <sub>2</sub>	
60	334	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH=CH <sub>2</sub>
335	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH=CH <sub>2</sub>	
336	H	H	H	H	H	N	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	
65	337	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
338	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	

## ES 2 303 065 T3

339	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	N	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
340	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	N	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
341	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
342	H	(s)CH <sub>a</sub>	H	H	H	N	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
343	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
344	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
345	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(S)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
346	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(S)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
347	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
348	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
349	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
350	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
351	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
352	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
353	H	H	H	H	H	N	CH	CH <sub>3</sub>
354	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH <sub>3</sub>
355	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH <sub>3</sub>
356	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH <sub>3</sub>
357	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH <sub>3</sub>
358	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	CH <sub>3</sub>
359	H	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH <sub>3</sub>
360	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH <sub>3</sub>
361	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH <sub>3</sub>
362	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH <sub>3</sub>
363	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH <sub>3</sub>
364	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH <sub>3</sub>
365	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH <sub>3</sub>
366	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH <sub>3</sub>
367	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH <sub>3</sub>
368	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CH <sub>3</sub>
369	H	H	H	H	H	N	CH	CF <sub>3</sub>
370	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	CF <sub>3</sub>
371	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	CF <sub>3</sub>
372	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	N	CH	CF <sub>3</sub>
373	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	N	CH	CF <sub>3</sub>
374	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	N	CH	CF <sub>3</sub>
375	H	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CF <sub>3</sub>
376	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CF <sub>3</sub>
377	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CF <sub>3</sub>
378	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CF <sub>3</sub>
379	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CF <sub>3</sub>
380	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CF <sub>3</sub>

## ES 2 303 065 T3

381	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CF <sub>3</sub>	
382	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CF <sub>3</sub>	
5	383	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CF <sub>3</sub>
384	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	N	CH	CF <sub>3</sub>	
385	H	H	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
10	386	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
387	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
388	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
15	389	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
390	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
391	H	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
20	392	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
393	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
394	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
25	395	CH <sub>2</sub> -C-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
396	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
397	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
398	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
30	399	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
400	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
401	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
35	402	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
403	H	H	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>	
404	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>	
40	405	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>	
406	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>	
407	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>	
45	408	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>	
409	H	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>	
410	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>	
50	411	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>
412	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>	
413	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>	
55	414	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>
415	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>	
416	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>	
60	417	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>
418	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>	
419	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>	
65	420	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH=CH <sub>2</sub>
421	H	H	H	H	H	CH	N	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	
422	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	N	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	

## ES 2 303 065 T3

423	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	N	C-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>
424	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH	N	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
425	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	CH	N	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
426	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	N	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
427	H	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
428	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
429	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
430	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
431	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
432	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
433	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
434	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
435	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
436	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
437	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	c-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>
438	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	c-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>
439	H	H	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
440	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
441	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
442	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
443	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
444	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
445	H	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
446	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
447	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
448	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
449	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
450	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
451	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
452	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
453	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
454	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
455	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
456	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CH <sub>3</sub>
457	H	H	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>
458	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>
459	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>
460	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>
461	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>
462	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>
463	H	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>
464	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>

## ES 2 303 065 T3

5	465	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>
	466	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>
	467	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>
	468	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>
	469	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>
10	470	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>
	471	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>
	472	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>
15	473	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>
	474	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH	N	CF <sub>3</sub>
	475	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
20	476	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	477	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	478	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	479	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
25	480	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	481	H	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	482	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
30	483	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	484	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	485	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
35	486	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	487	CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	488	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
40	489	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	490	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	491	CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
45	492	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	493	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	494	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
50	495	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	496	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	497	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
55	498	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	499	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	500	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	501	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
60	502	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	503	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	504	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
65	505	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	506	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

## ES 2 303 065 T3

507	(S)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
508	(S)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
509	<i>rac</i> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
510	<i>rac</i> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
511	(R)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
512	(R)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
513	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
514	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
515	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
516	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
517	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
518	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
519	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
520	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
521	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
522	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
523	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
524	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
525	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
526	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
527	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
528	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
529	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
530	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> -	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
531	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
532	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
533	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
534	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
535	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
536	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
537	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
538	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
539	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
540	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
541	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
542	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
543	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
544	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
545	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
546	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
547	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
548	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

## ES 2 303 065 T3

549	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
550	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
551	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
552	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
553	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
554	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
555	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
556	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
557	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
558	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
559	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
560	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
561	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
562	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
563	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
564	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
565	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
566	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
567	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
568	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
569	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
570	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
571	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
572	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
573	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
574	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
575	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
576	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
577	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
578	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
579	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
580	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
581	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
582	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
583	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
584	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
585	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
586	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
587	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
588	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
589	CH <sub>2</sub> -C-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
590	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

ES 2 303 065 T3

591	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
592	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
593	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
594	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
595	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
596	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
597	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
598	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
599	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
600	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
601	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
602	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
603	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
604	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
605	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
606	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
607	CH <sub>2</sub> -C-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
608	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
609		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
610		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
611	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
612	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
613	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
614	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
615	CH <sub>2</sub> -C-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
616	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
617	H	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
618	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
619	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
620	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
621	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
622	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
623	CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
624	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
625	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
626	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
627	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
628	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
629	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
630	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
631	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
632	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>

## ES 2 303 065 T3

	633	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	634	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
5	635	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	636	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	637	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
10	638	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	639	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	640	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
15	641	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	642	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	643	(s)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
20	644	(s)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	645	<i>rac</i> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	646	<i>rac</i> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
25	647	(R)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	648	(R)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	649	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	650	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
30	651	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	652	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	653	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
35	654	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	655	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	656	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
40	657	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	658	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	659	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
45	660	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	661	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	662	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
50	663	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-Cl	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	664	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	665	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
55	666	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>
	667	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	668	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	669	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
60	670	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	671	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	672	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	C-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
65	673	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	674	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>

## ES 2 303 065 T3

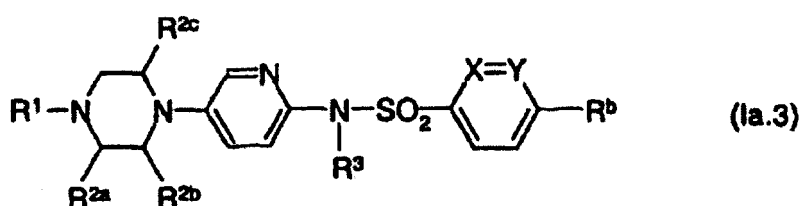
	675	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	C-CH <sub>3</sub>	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	676	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
5	677	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	678	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	679	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
10	680	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	681	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	682	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
15	683	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	684	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	685	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
20	686	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	687	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	688	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
25	689	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-Cl	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	690	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	691	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
30	692	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	693	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	694	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	695	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
35	696	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	697	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
	698	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	CH	c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>
40	699	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	700	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	701	CH <sub>2</sub> -C-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
45	702	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>
	703	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	704	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
50	705	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	706	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	707	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
55	708	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	709	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	<i>rac</i> -CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	710	CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
60	711	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	712	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	713	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	714	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
65	715	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
	716	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

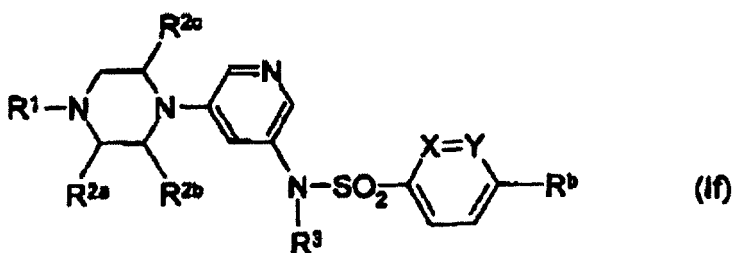
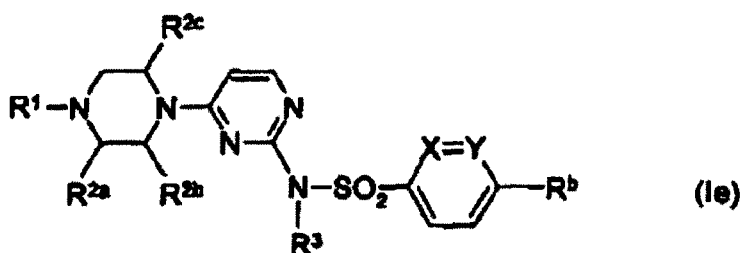
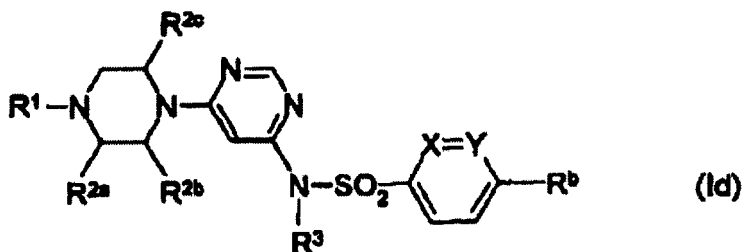
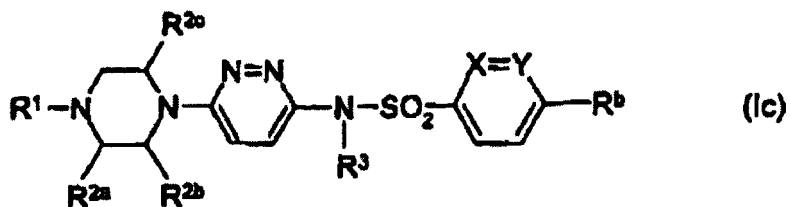
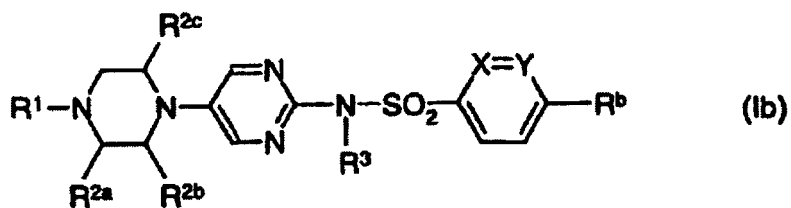
ES 2 303 065 T3

717	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
718	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
719	(s)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>
720	(s)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
721	rac(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
722	rac(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>
723	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
724	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
725	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
726	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
727	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
728	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
729	H	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
730	CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
731	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
732	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
733	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
734	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
735	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	rac-CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
736	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	rac-CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
737	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(s)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
738	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
739	CH <sub>2</sub> -c-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
740	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
741	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
742	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
743	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
744	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
745	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
746	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
747	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>
748	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	H	CH <sub>3</sub>	CH	CH	CH=CH <sub>2</sub>

rac: racemato; (S): Configuración S; (R) Configuración R.

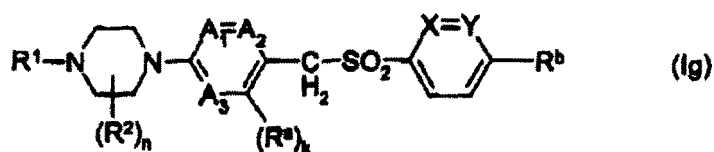
Otros ejemplos de los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de las fórmulas generales Ia.3, Ib, Ic, Id, Ie y If:





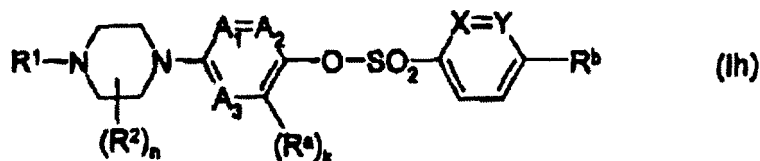
55 en el cual  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^a$ ,  $X$ ,  $Y$  y  $R^b$  tienen los significados especificados en una línea en la Tabla 1.

Entre los compuestos de la fórmula general I, también se da preferencia a los compuestos de la fórmula general Ig



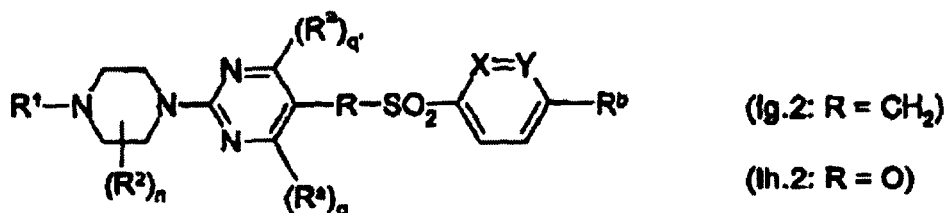
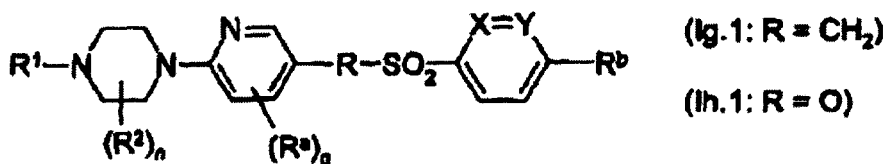
65 en el cual  $n$ ,  $k$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $X$  y  $Y$  tienen los significados dados para la fórmula Ia.

Entre los compuestos de la fórmula general I, también se da preferencia a los compuestos de la fórmula general Ih



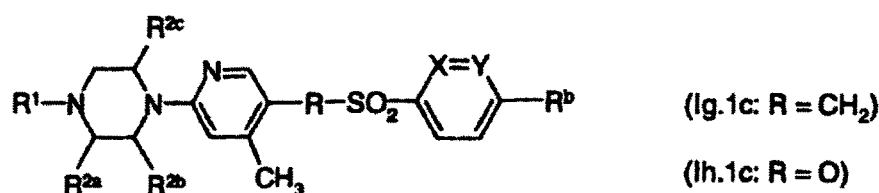
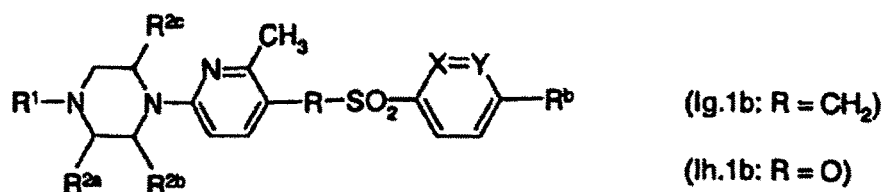
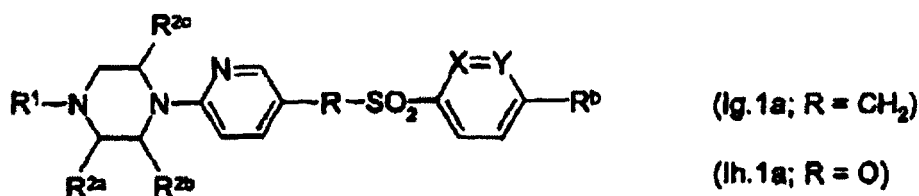
10 en el cual n, k, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, X y Y tienen los significados dados para la fórmula Ia.

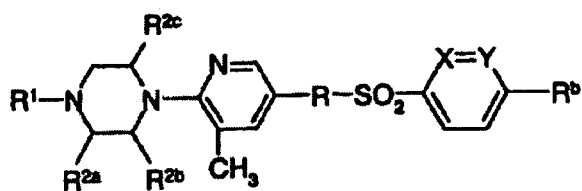
Entre los compuestos de las fórmulas generales Ig y Ih, se da preferencia a los compuestos de fórmula general Ig.1, Ig.2, Ih.1 y Ih.2



35 en el cual n, q, q', X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> tienen los significados mencionados previamente para las fórmulas Ia.1 y Ia.2 y R es CH<sub>2</sub> (compuestos Ig.1 y Ig.2) u O (compuestos Ih.1 o Ih.2).

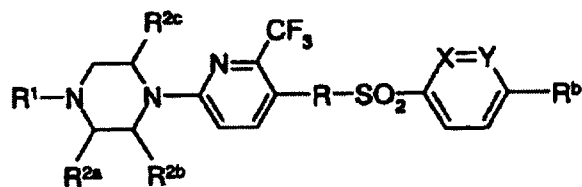
Ejemplos de los compuestos de la fórmula Ig.1 y Ih.1 son los compuestos de las siguientes fórmulas generales Ig.1a, Ig.1b, Ig.1c, Ig.1d, Ig.1e, Ig.1f, Ig.1g, Ig.1h, Ig.1k. Ih.1a, Ih.1b, Ih.1c, Ih.1d, Ih.1e, Ih.1f, Ih.1g, Ih.1h e Ih.1k:





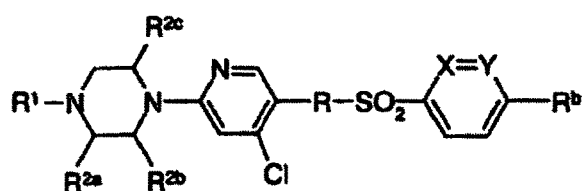
(lg.1d: R = CH<sub>2</sub>)

(lh.1d: R = O)



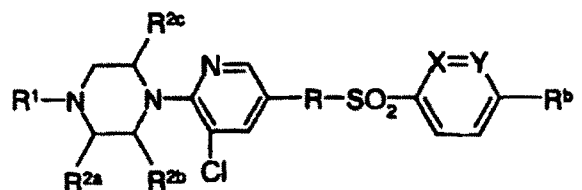
(lg.1e: R = CH<sub>2</sub>)

(lh.1e: R = O)



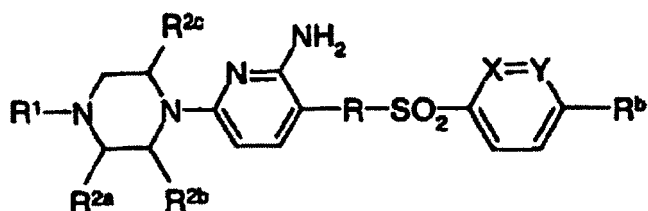
(lg.1f: R = CH<sub>2</sub>)

(lh.1f: R = O)



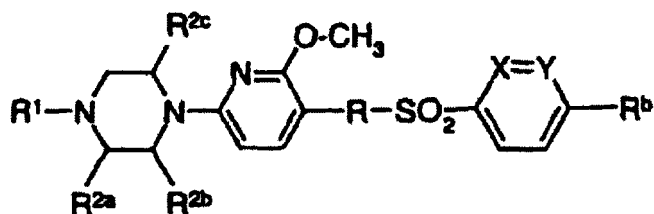
(lg.1g: R = CH<sub>2</sub>)

(lh.1g: R = O)



(lg.1h: R = CH<sub>2</sub>)

(lh.1h: R = O)



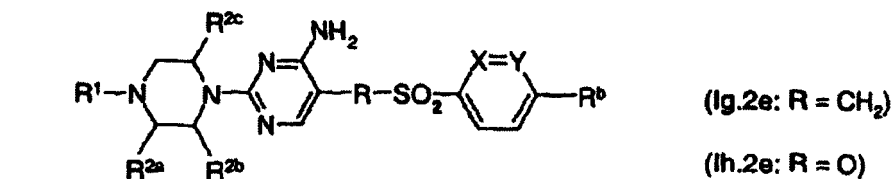
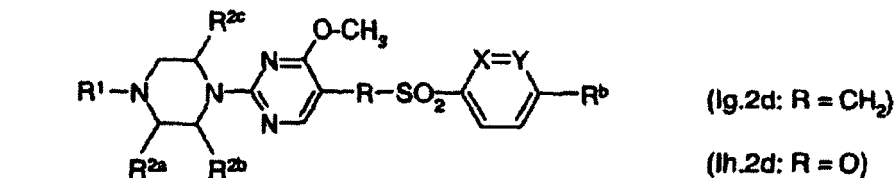
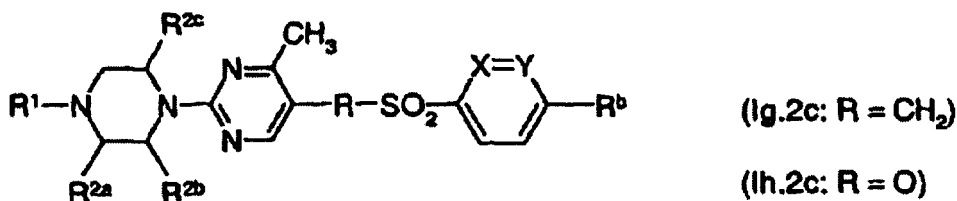
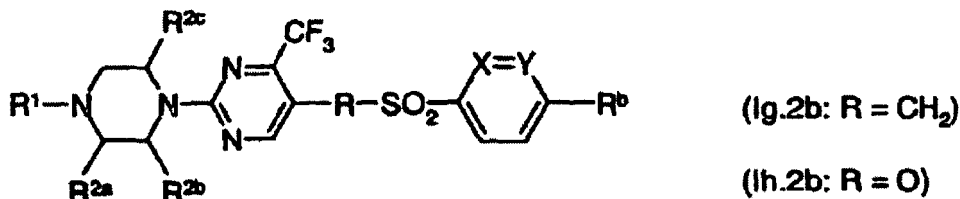
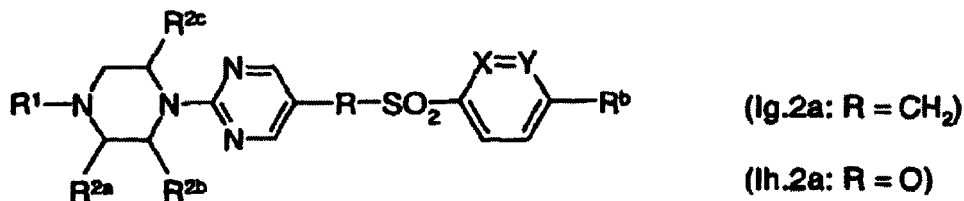
(lg.1k: R = CH<sub>2</sub>)

(lh.1k: R = O)

60 en el cual R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, X, y y R<sup>b</sup> tienen los significados especificados en una de las líneas 1 a 474 en la Tabla 1.

65

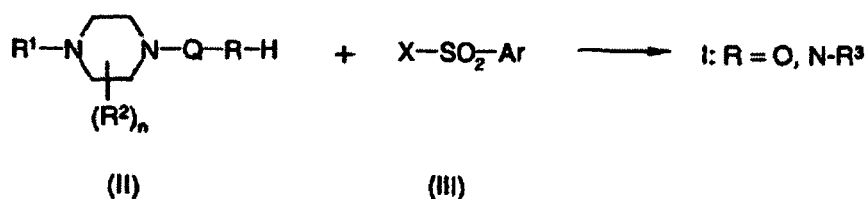
Ejemplos de los compuestos de la fórmula Ig.1 y Ih.1 son los compuestos de las siguientes fórmulas generales Ig.2a, Ig.2b, Ig.2c, Ig.2d, Ig.2e, Ih.2a, Ih.2b, Ih.2c, Ih.2d e Ih.2e:



50 en el cual R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, X, Y y R<sup>b</sup> tienen los significados especificados en una de las líneas 1 a 474 en la Tabla 1.

55 Los compuestos I de acuerdo con la invención se preparan en analogía con los métodos conocidos de la literatura. Un enfoque importante para los compuestos de acuerdo con la invención con Res O o N-R<sup>3</sup> se ofrece por la reacción de un hetarilcompuesto II con un derivado de ácido arilsulfónico III como se representa en el esquema 1.

Esquema 1



## ES 2 303 065 T3

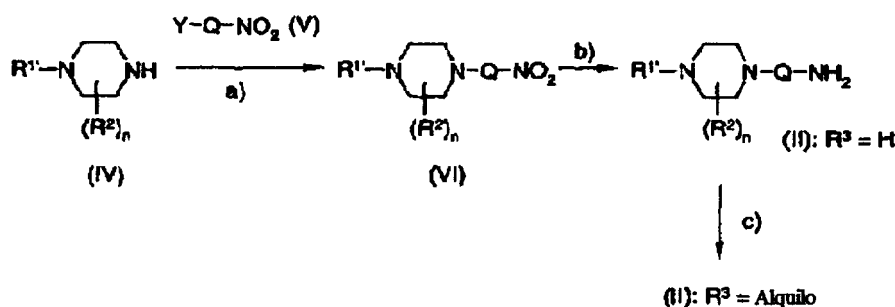
En el esquema 1, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Ar y Q tienen los significados mencionados previamente. R es O o N-R<sup>3</sup>. X es un grupo saliente desplazable nucleofílicamente, en particular un átomo de halógeno y, especialmente, cloro o bromo. La reacción representada en el esquema 1 tiene lugar bajo las condiciones de reacción que son habituales para preparar compuestos de arilsulfonamida o ésteres arilsulfónicos, respectivamente, y que se describen, por ejemplo, en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, 1985 p 444 and the literature cited therein, *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 and *Synthesis* 2000 (1), pp. 103-108.

La reacción de forma habitual tiene lugar en un disolvente inerte, por ejemplo en un éter, tal como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de metil terc-butilo o tetrahidrofurano, un halohidrocarburo, tal como diclorometano, un hidrocarburo alifático o cicloalifático, tal como pentano, hexano o ciclohexano, o un hidrocarburo aromático, tal como tolueno, xileno, cumeno y similares, o en una mezcla de los disolventes mencionados anteriormente.

La reacción de II con III es de forma habitual llevada a cabo en la presencia de una base auxiliar. Las bases adecuadas son bases inorgánicas, tales como sodiocarbonato o potasio carbonato, o sodiohidrógenocarbonato o potasiohidrógenocarbonato, y bases orgánicas, por ejemplo trialkilaminas, tales como trietilamina, o compuestos pirdina, tal como piridina, lutidina y similares. Los últimos compuestos pueden al mismo tiempo servir como disolventes. La base auxiliar es de forma habitual empleada en por lo menos cantidades equimolares, con base en el compuesto amina 11.

Los compuestos de la fórmula general II se conocen *per se* o, en el caso R es N-R<sup>3a</sup>, se puede preparar en la forma mostrada en los esquemas 2.

Esquema 2



En el esquema 2, n, R<sup>2</sup> y Q tienen los significados mencionados previamente. R<sup>1</sup> tiene los significados diferentes de hidrógeno que se especifican para R<sup>1</sup> o es un grupo protector adecuado. Los grupos protectores adecuados se describen, por ejemplo, en P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme-Verlag, Stuttgart 2000, capítulo 6. Y es un grupo saliente desplazable nucleofílicamente, en particular un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo, o un grupo alquilsulfonilo, por ejemplo metilsulfonilo.

La reacción representada en la etapa a) en el esquema 2 tiene lugar bajo las condiciones de reacción que son habituales para una sustitución nucleofílica en un radical aromático y que se describen, por ejemplo, en *Tetrahedron* 1999, 55(33), pp. 10243-10252, *J. Med. Chem.* 1997, 40(22), pp. 3679-3686 and *Synthetic Communications*, 1993, 23(5), pp. 591-599. en donde de forma apropiada, se puede ventajosamente convertir un átomo de nitrógeno en el anillo en el grupo Q en su N-óxido (ver, por ejemplo, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2002 41(11), pp. 1937-1940, *J. Med. Chem.* 1985, 28(2), pp. 248-252 and *Tetrahedron Lett.* 2002 43(17) pp. 3121-3123). Este logro ha proporcionado ser de valor, en particular, para preparar compuestos I en el que Q es un grupo piridin-2,4-diilo. En la conexión con la reducción posterior del grupo nitro en VI (etapa b), el grupo N-óxido también se reduce. Por esto, la reducción se lleva a cabo, por ejemplo, en la presencia de sales de indio.

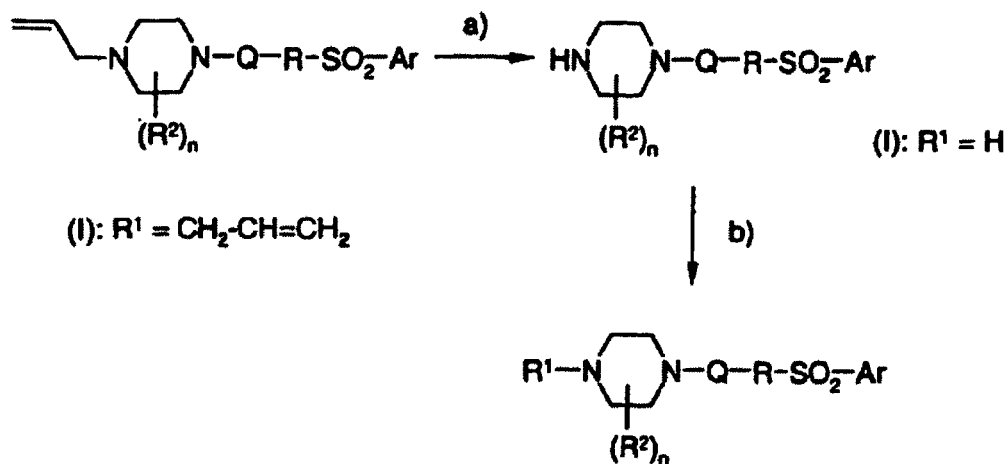
Si 5-bromonitropiridina se utiliza como compuesto V en la etapa a) de acuerdo con el esquema 2, el acoplamiento también se logra bajo catálisis de paladio en la presencia de una base auxiliar, por ejemplo un carbonato de metal alcali tal como carbonato de cesio. Catalizadores de paladio particularmente adecuados en esta conexión son compuestos de paladio(0) o compuestos de paladio que son capaces de formar un compuesto de paladio(0) bajo condiciones de reacción, por ejemplo bicloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0), ventajosamente en combinación con ligandos de fosfina, por ejemplo triarilfosfinas, tales como trifenilfosfina, trialkilfosfinas, tales como tributilfosfina, y cicloalkilfosfinas, tales como triciclohexilfosfina, y, especialmente, utilizando ligandos de quelato fosfina, tal como, 2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. Las condiciones que se requieren para las reacciones de esta naturaleza se describen, por ejemplo, en *Tetrahedron Lett.* 2001, 42(22), p. 3681 y *Tetrahedron Lett* 2002, 43(12), pp. 2171-2173.



## ES 2 303 065 T3

Los compuestos de fórmula general I, en el cual  $R^1$  es un grupo alilo, se puede convertir en compuestos que poseen diferentes sustituyentes  $R^1$  utilizando la ruta sintética mostrada en el esquema 4.

Esquema 4



(I):  $R^1$  = alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alqueno, haloalquilo, alquino, alcoalquilo, hidroxialquilo

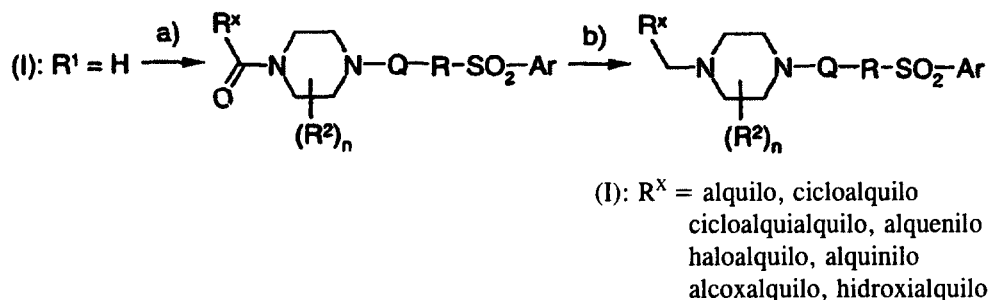
En el esquema 4, n, R,  $R^2$ , Ar y Q tienen los significados mencionados previamente. La eliminación del grupo alilo, como se representa en etapa a) en el esquema 4, se logra, por ejemplo, al hacer reaccionar I [ $R^1$  = alilo] con un agente de trampa de alilo, tal como ácido mercaptobenzoico o ácido 1,3-dimetilbarbitúrico, en la presencia de cantidades catalíticas de compuestos de paladio(0) o compuestos de paladio que son capaces de formar compuestos de paladio (0) bajo condiciones de reacción, por ejemplo dicloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), ventajosamente en combinación con ligandos de fosfina, por ejemplo triarilfosfinas, tales como trifenilfosfina, trialquilfosfinas, tales como tributilfosfina, y cicloalquilfosfinas, tales como triciclohexilfosfina, y especialmente con ligandos de quelato fosfina, tal como 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo o 1,4-bis(difenilfosfina)butano, utilizando métodos conocidos de la literatura (con respecto a la eliminación de N-alilo en la presencia de ácido mercaptobenzoico ver la WO 94/24088; con respecto a la eliminación en la presencia de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico ver J. Am. Chem. Soc. 2001, 123 (28), pp. 6801-6808 and J. Org. Chem 2002, 67(11) pp. 3718-3723). Alternativamente, la eliminación de N-alilo, como se representa en el esquema 4 etapa a), también se puede efectuar al hacer reaccionar en la presencia de compuestos de rodio, tal como tris(trifenilfosfina)clororodio(I), utilizando métodos conocidos de la literatura (ver J. Chem. Soc., Perkin Transaction I: organic and Bioorganic Chemistry 1999 (21) pp. 3089-3104 y Tetrahedron Asimetría, 997, 8(20), pp. 3387 - 3391).

El compuesto de piperazina resultante I [ $R^1$  = H] luego se puede hacer reaccionar, en una forma conocida, en el sentido de una alquilación, con un compuesto  $R^1-X$ . En este compuesto,  $R^1$  es alquilo  $C_1-C_4$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_4$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ -alquilo  $C_1-C_4$  y X es un grupo saliente desplazable nucleofílicamente, por ejemplo halógeno, trifluoroacetato, alquilsulfonato, arilsulfonato, sulfato de alquilo y similares. Las condiciones de reacción que se requieren para la alquilación en la etapa b) han sido adecuadamente descritas, por ejemplo en Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett. 2002, 12(7), pp. 2443-2446 and also 2002, 12(5), pp. 1917-1919.

La conversión, como se representa en el esquema 4, etapa b), del compuesto piperazina I [ $R^1$  = H] obtenido en la etapa a) también se puede lograr, en el sentido de una aminación reductora, al hacer reaccionar I [ $R^1$  = H] con una cetona o aldehído adecuado en la presencia de un agente de reducción, por ejemplo en la presencia de un borohidruro tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. La persona experta se familiariza 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.

La conversión, como se representa en el esquema 4, etapa b), del compuesto piperazina I [ $R^1$  = H] obtenido en la etapa a) también se puede lograr por acilación sucesiva y reducción posterior del producto de acilación, utilizando el método representado en el esquema 4a:

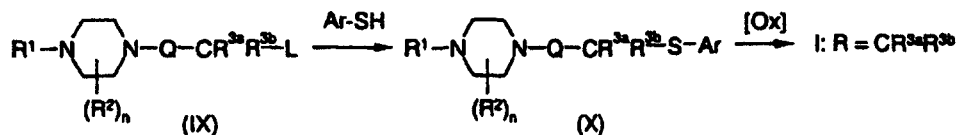
Esquema 4a



20 En el esquema 4a, n, R, R<sup>2</sup>, Ar y Q tienen los significados mencionados previamente. La acilación en la etapa a) y la reducción en la etapa b) se efectúan utilizando métodos estándar de química orgánica como se describe, por ejemplo, en J. March, *Advanced organic Chemistry*, 3rd ed. J. Wiley & Sons, New York 1985, p.370 y 373 (acilación) y p. 1099 f. y en la literatura citada en esta publicación (con respecto a la acilación, ver también *Synth. Commun.* 1986, 16, p. 267, y con respecto a la reducción, ver también *J. Heterocicl. Chem.* 1979, 16, p. 1525).

25 En los compuestos de la fórmula general I que llevan un átomo de halógeno, en particular bromo o yodo, en el radical aromático Ar, el átomo de halógeno se puede convertir en un grupo alquilo, alquenido, cicloalquilo, alquinilo o cicloalquilalquilo utilizando métodos que se conocen *per se*. La conversión se logra al acoplar el compuesto halo I a un compuesto ácido alquil-, alquencil-, alquinil-, cicloalquil- o cicloalquilalquil-borónico bajo las condiciones de un Suzuki coupling as is described, por ejemplo, en *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, pp. 6987-6990; *Chem. Rev.* 1995, 95, pp. 2457-2483 y *J. o g. Chem.* 66(21) (2001), pp. 7124-7128.

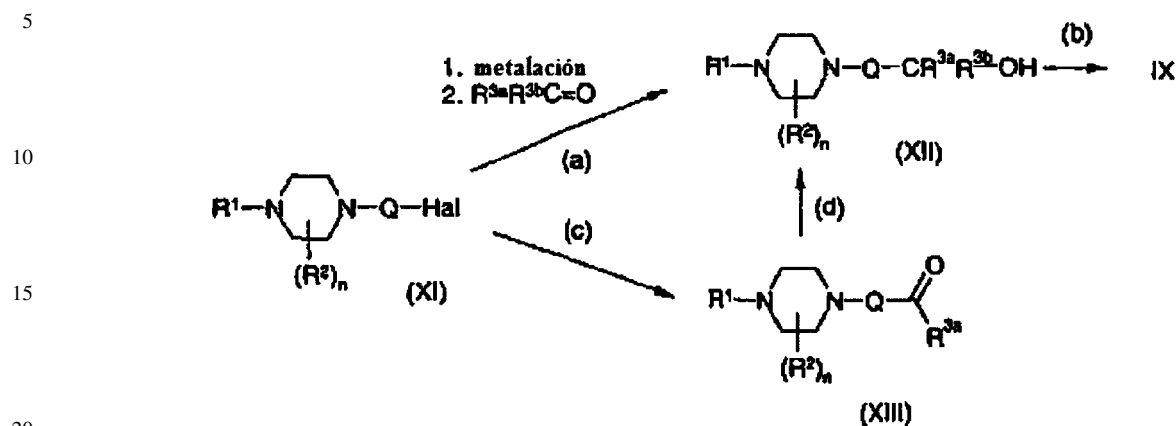
30 Los compuestos de la fórmula I, en donde R es CR<sup>3a</sup> R<sup>3b</sup>, también se pueden preparar mediante la ruta sintética ilustrada en el esquema 5:



45 En el esquema 5, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y Ar son como se definió anteriormente. L es un grupo saliente desplazable nucleofílicamente, en particular un átomo de halógeno tal como cloro o bromo o un grupo sulfonato, por ejemplo a alquilsulfonato C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tal como metanosulfonato o un arilsulfonato tal como bencenosulfonato o tosilato (tolueno sulfonato). L también puede ser OH, cuando R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> son diferente de hidrógeno. La reacción representada en la primera etapa del esquema 5 tiene lugar bajo las condiciones de reacción habituales para preparar arilsulfuro compuestos que se describen, por ejemplo, en J. March, *Advanced organic Chemistry*, 3rd edición, John Wiley & Sons, New York, 1985 p 360 a 362, y en la literatura citada aquí.

50 En la segunda etapa del esquema 5 el sulfuro X obtenido en la primar etapa se oxida sulfona I correspondiente (R = CR<sup>3a</sup> R<sup>3b</sup>) bajo condiciones de reacción que es habitual para preparar compuestos de arilsulfona de los correspondientes arilsulfuros y que se describen, por ejemplo, en J. March, *Advanced organic Chemistry*, 3rd edición, John Wiley & Sons, New York, 1985 p 1089 f. y en la literatura citada aquí.

Los compuestos de la fórmula IX se conocen en la técnica o se pueden preparar de acuerdo con el método representado en el esquema 6:



En el esquema 6, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y Ar son como se definió anteriormente. Hal es halógeno, especialmente cloro, bromo o yodo. En la etapa (a) del esquema 6 el compuesto halógeno XI es metaliza primero, es decir se convierte en el correspondiente compuesto de litio o compuesto de magnesio mediante métodos estándar de química orgánica y el compuesto de metal así obtenido se hace reaccionar con un aldehído o cetona para obtener el alcohol XII (ver por ejemplo Tetrahedron 2003, 59 (24), 4303-4308). En la etapa (b) el grupo OH de XII luego se convierte en un grupo saliente adecuado, por ejemplo en un átomo de halógeno mediante reacción con tionilhaluro tal como SOCl<sub>2</sub> o fosforilhaluro tal como POCl<sub>3</sub>, o en un alquilsulfonato o arilsulfonato mediante reacción con un alquilsulfonilhaluro tal como metanosulfonilcloruro o con un arilsulfonilhaluro tal como toluenosulfonilcloruro (ver por ejemplo J. Med. Chem. 1985, 28 (12), 1790-1796).

Alternativamente el compuesto halógeno XI se convierte en el compuesto carbonilo XIII (etapa c, ver por ejemplo J. Med. Chem. 1987, 30 (8), 1494-1497), que luego se reduce (R<sup>3b</sup> = H) o se hace reaccionar con un alquilgrignard R<sup>3b</sup>-Mg-X (X = halógeno, por ejemplo Cl o Br) para obtener el alcohol XII (etapa d, ver por ejemplo J. org. Chem. 2003, 68 (9), 3736-3738).

Si no se indica de otra forma, las reacciones anteriormente descritas se llevan generalmente a cabo en un disolvente a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente empleado. Alternativamente, la energía de activación que se requiere para la reacción se puede introducir en la mezcla de reacción utilizando microondas, algunos que se ha provisto por ser de valor, en particular, en el caso de las reacciones catalizadas por metales de transición (con respecto a las reacciones que utilizan microondas, ver Tetrahedron 2001, 57, p. 9199 ff. p. 9225 ff. y también, en una forma general, "Microwaves in organic Synthesis", André Loupy (Ed.), Wiley-VCH, 002).

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

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

El producto crudo se aísla en una forma habitual, por ejemplo al filtrar, destilar el disolvente o extraerlo de la mezcla de reacción, etc. Los compuestos resultantes se pueden purificar de una forma habitual, por ejemplo por medio de recristalización de un disolvente, por medio de cromatografía o por medio de convertir una sal de adición ácida.

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

## ES 2 303 065 T3

Los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I son ligandos del receptor de dopamina D<sub>3</sub> altamente selectivos que, debido de su baja afinidad para otros receptores tales como receptores D<sub>1</sub>, receptores D<sub>4</sub>, receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos y/o  $\alpha$ 2-adrenérgicos, receptores muscarinérgicos, receptores de histamina, receptores de opio y, en particular, receptores de dopamina D<sub>2</sub>, dan muy pocos efectos colaterales que lo que lo hacen los neurolépticos, que son antagonistas del receptor D<sub>2</sub>.

La alta afinidad de los compuestos de acuerdo con la invención para los receptores D<sub>3</sub> se refleja en valores K<sub>i</sub> *in vitro* muy bajos de una regla de menor de 100 nM (nmol/l), en particular menos de 50 nM y, en particular, de menos de 10 nM. El desplazamiento de [<sup>125</sup>I]-yodosulprida puede, por ejemplo, ser utilizado en estudios de unión de receptor para determinar las afinidades de unión para los receptores D<sub>3</sub>.

La selectividad K<sub>i</sub> (D<sub>2</sub>)/K<sub>i</sub> (D<sub>3</sub>) de los compuestos de acuerdo con la invención es una regla de por lo menos 10, preferiblemente por lo menos 30, aún mayor de por lo menos 50 y particularmente ventajosamente por lo menos 100. El desplazamiento de [<sup>3</sup>H]SCH23390, [<sup>125</sup>I] yodosulprida o [<sup>125</sup>I] espiperona se puede utilizar, por ejemplo, para llevar a cabo estudios de unión de receptor en receptores D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub>.

Debido a su perfil de unión, los compuestos se pueden utilizar para tratar enfermedades que responden a ligandos de dopamina D<sub>3</sub>, es decir ellos son efectivos para tratar aquellas alteraciones o enfermedades en los que ejercen una influencia en (modular) los receptores de dopamina D<sub>3</sub> que lleva a una mejora en el cuadro clínico o a que se cure la enfermedad. Ejemplos de estas enfermedades son alteraciones o enfermedades del sistema nervioso central.

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

Las alteraciones que se pueden tratar de acuerdo con la invención son, en particular, alteraciones psiquiátricas y neurológicas. Estas alteraciones incluyen, en particular, alteraciones orgánicas, que incluyen alteraciones sintomáticas, tales como psicosis del tipo de reacción exógena aguda o psicosis acompañado de una causa exógena u orgánica, por ejemplo, en asociación con alteraciones metabólicas, infecciones y endocrinopatías; psicosis endógena, tal como esquizofrenia y esquizotipo y alteraciones de delirio; alteraciones afectivas, tales como depresiones, manía y/o afecciones depresivas maniacas; y también formas mezcladas de las alteraciones descritas anteriormente; alteraciones neuróticas y de somatoforma y también alteraciones en asociación con estrés; alteraciones disociativas, por ejemplo pérdida de conciencia, oscurecimiento de la conciencia, alteraciones de doble personalidad y conciencia; alteraciones en la atención y el comportamiento de despertar/dormir, tal como alteraciones en el comportamiento y alteraciones emocionales cuyas mentiras inician en la niñez y juventud, por ejemplo hiperactividad en el niño, déficit intelectual, en particular alteraciones de atención (trastornos de déficit de atención), alteraciones de memoria y alteraciones cognitivas, por ejemplo deterioro en la memoria y aprendizaje (función cognitiva deteriorada), demencia, narcolepsia y alteraciones del sueño, por ejemplo síndrome de piernas inquietas; alteraciones del desarrollo, estados de ansiedad, delirio; alteraciones en la vida sexual, por ejemplo impotencia en el hombre; alteraciones de alimentación, por ejemplo anorexia o bulimia; adicción; y alteraciones psiquiátricas no especificadas.

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

Las enfermedades de adicción incluyen alteraciones psíquicas y alteraciones de comportamiento que se originan por el abuso de sustancias psicotrópicas, tales como farmacéuticos o narcóticos, y también otras enfermedades de adicción, tales como adicción al juego (trastornos de control de impulso no clasificados en otra parte). Ejemplos de sustancias adictivas son: opioides (por ejemplo morfina, heroína y codeína), cocaína; nicotina; alcohol; sustancias que interactúan con el complejo de canal de cloruro GABA, sedativas, hipnóticos y tranquilizadores, por ejemplo benzodiazepinas; LSD; cannabinoides; estimulantes psicomotrices, tales como 3,4-metilenodioxo-N-metilanfetamina (éxtasis); anfetamina y sustancias similares a anfetamina tales como metilfenidato y otros estimulantes que incluyen cafeína. Sustancias adictivas que se tienen particularmente en consideración son opioides, cocaína, anfetamina o sustancias similares a anfetamina, nicotina y alcohol.

Con respecto al tratamiento de enfermedades de adicción, se da preferencia particular a aquellos compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I que en sí mismos no poseen cualquier efecto psicotrópico. Esto también se puede observar en una prueba utilizando ratas, a las cuales, después de que se les ha administrado compuestos que pueden ser utilizados de acuerdo con la invención, reducen su misma administración de sustancias sicotrópicas, por ejemplo cocaína.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para tratar alteraciones cuyas causas pueden por lo menos ser atribuidas parcialmente a una actividad anormal de los receptores dopamina D<sub>3</sub>.

## ES 2 303 065 T3

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el tratamiento se dirige en particular, hacia aquellas alteraciones que se pueden influenciar, dentro del sentido de un tratamiento médico tratante, mediante la unión de preferiblemente patrones de unión administrados exógenamente (ligandos) a receptores de dopamina D<sub>3</sub>.

5 Las enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de acuerdo con la invención se caracterizan frecuentemente por desarrollo progresivo, es decir las condiciones descritas anteriormente cambian durante el curso del tiempo; como una regla, la severidad incrementa, y las condiciones se pueden posiblemente fundir en cada otra u otras condiciones pueden aparecer en adición a aquellas que existen ya.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar para tratar un gran número de signos, síntomas y/o malfunciones que se conectan con las alteraciones del sistema nervioso central y, en particular, las condiciones anteriormente mencionadas. Estos signos, síntomas y/o malfunciones incluyen, por ejemplo, una relación alterada de la vida, cambios en el temperamento, cambios en la conducta individual, tales como hambre, sueño, sed, etc., y en el humor, alteraciones en la capacidad de observar y combinar, cambios en la personalidad, en particular labilidad emocional, alucinaciones, alteraciones en el ego, distracción, ambivalencia, autismo, despersonalización y percepciones falsas, ideas delirantes, habla cantada, falta de sincinesia, marcha de corto paso, postura doblada de los miembros del tronco y extremidades, temblor, pobreza de la expresión facial, charla monótona, depresiones, apatía, toma de decisión y espontaneidad impedidas, capacidad de asociación empobrecida, ansiedad, agitación nerviosa, balbuceo, fobia social, alteraciones del pánico, síntomas de abstinencia asociados con dependencia, síndromes maniformes, estados de confusión y excitación, disforia, síndromes discinéticos y alteraciones de tic, enfermedad de Huntington, síndrome del Gil-de-la-Tourette's, vértigo, vértigo oscilatorio, rotacional y posicional periférico, melancolía, histeria, hipocondría y similares.

25 Dentro del significado de la invención, un tratamiento también incluye un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular profilaxis por recaída o profilaxis de fase, así como también el tratamiento de signos, síntomas y/o malfunciones agudos o crónicos. El tratamiento puede ser sintomáticamente orientado, por ejemplo como la supresión de los síntomas. Esto se puede efectuar durante un corto periodo, ser orientado durante el plazo medio o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo dentro del contexto de una terapia de mantenimiento.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados preferencialmente para tratar enfermedades del sistema nervioso central, en particular para tratar alteraciones afectivas; alteraciones neuróticas, alteraciones por estrés y alteraciones de somatoforma y psicosis, y, en particular, para tratar esquizofrenia y depresión. Debido a su alta selectividad con respecto al receptor D<sub>3</sub>, los compuestos I de acuerdo con la invención son también adecuados para tratar alteraciones de función de riñón, en particular alteraciones de función de riñón que se originan por diabetes mellitus (ver la WO 00/67847) y, especialmente, nefropatía diabética.

40 Dentro del contexto del tratamiento, el uso de acuerdo con la aplicación de los compuestos descritos involucra un método. En este método, una cantidad efectiva de uno o más compuestos, en general formulados de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria, se administra al individuo a ser tratado, preferiblemente un mamífero, en particular es humano, animal doméstico o animal productivo. Si tal un tratamiento se indica, y en el que la forma tiene lugar, dependiendo del caso individual se somete a dictamen médico (diagnóstico) que toma en consideración signos, síntomas y/o malfunciones que están presentes, los riesgos del desarrollo particular de los signos, síntomas y/o malfunciones, y otros factores.

45 En general, el tratamiento se efectúa por medio de administración diaria repetida única, en donde sea apropiado junto o alterno, con otros compuestos activos o preparaciones que contienen compuesto activo tal que una dosis diaria de preferiblemente de aproximadamente 0.1 a 1000 mg/kg de peso corporal, en el caso de administración oral, o de aproximadamente 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal, en el caso de administración parenteral, se suministra a un individuo a ser tratado.

55 La invención también se relaciona con la producción de composiciones farmacéuticas para tratar un individuo, preferiblemente un mamífero, en particular es un humano, animal doméstico o productivo. Así, los ligandos son administrados de forma habitual en la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable junto con por lo menos un ligando de acuerdo con la invención y, en donde otros compuestos activos apropiados. Estas composiciones pueden, por ejemplo, ser administradas oralmente, rectalmente, transdérmicamente, subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente o intranasalmente.

60 Ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas son formas médicas sólidas, polvos, gránulos, comprimidos, en particular comprimidos de película, losanges, bolsitas, sellos, comprimidos recubiertos con azúcar, cápsulas, tales como cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda, supositorios o formas médicas vaginales, formas médicas semisólidas, tales como ungüentos, cremas, los hidrogeles, pastas o plastificadores, también formas medicinales líquidas tales como soluciones, emulsiones, en particular aceite-en-agua, suspensiones, por ejemplo lociones, preparaciones de infusión, y gotas para los ojos, gotas para el oído. Los dispositivos de liberación implantados pueden también ser utilizados para administrar inhibidores de acuerdo con la invención. En adición, esto también es posible al utilizar liposomas o microesfera.

## ES 2 303 065 T3

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

5 Los excipientes adecuados se listan en monografías médicas especializadas. En adición, las formulaciones pueden comprender portadores farmacéuticamente aceptables o sustancias auxiliares habituales, tales como aglutinantes; agentes de humectación; agentes emulsificantes y de suspensión; conservantes; antioxidantes; antiirritantes; agentes de quelación; auxiliares de recubrimientos; estabilizadores de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes enmascaradores de olor; correctores del gusto; resina; hidrocoloides; disolventes; solubilizantes; agentes de neutralización; aceleradores de difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes de reexudación y sobrexudación; materiales de partida para ungüentos, cremas o aceites; derivados de silicona; auxiliares de extensión; estabilizadores; esterilizantes; bases para supositorio auxiliares de comprimidos tales como ligadores, llenadores, aglutinantes, desintegrantes o recubrimientos; propulsores; agentes de secado; opacificadores; espesantes; ceras; plastificadores y aceites de mineral blanco. Una formulación a este respecto se basa en conocimiento especializado como se describe, por ejemplo, en Fiedler, H.P., *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete* [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4th edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

20 Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención sin limitar esta.

25 Las propiedades de espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) se refieren a cambios químicos ( $\delta$ ) expresados en partes por millón (ppm). El área relativa de los cambios en el espectro  $^1\text{H}$  RMN corresponde al número de átomos de hidrógeno para un tipo funcional particular en la molécula. La naturaleza del cambio, en lo que concierne a la multiplicidad, se indica como singlete (s), singlete amplio (s. br.), doblete (d), doblete amplio (d br.), triplete (t), triplete amplio (t br.), cuarteto (q), quinteto (quint.) y multiplete (m).

### Ejemplos de preparación

30 Ejemplo 1

*N-[6-(4-Alilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-isopropilbenceno sulfonamida*

35 1.1 *1-Alil-4-(5-nitropiridin-2-il)piperazina*

Se disuelven 2.0 g (12.61 mmol) de 2-cloro-5-nitropiridina en 8 ml de dimetilformamida, y se agregan 3.49 g (25.23 mmol) de carbonato de potasio. Después que, una solución de 1.75 g (13.88 mmol) de N-alilpiperazina en 2 ml de dimetilformamida se agrega lentamente en forma de gota a la mezcla de reacción (reacción exotérmica). La mezcla de reacción luego se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después el disolvente se ha concentrado hasta secado, el residuo resultante se agita en 100 ml de heptano. El precipitado restante se filtra con succión. El filtrado se concentra, resultando en 720 mg del compuesto del título. El precipitado que ha sido filtrado con succión se trata con 150 ml de agua y se extrae tres veces con éter de dietilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Unos 2.24 g adicionales del compuesto del título se aíslan después que el disolvente se ha filtrado y se concentra hasta secado. El rendimiento total de 1-alil-4-(5-nitropiridin-2-il)piperazina es 45 2.96 g (95% de teoría).

MS [m+1]: 249.

50 1.2 *6-(4-Alilpiperazin-1-il)piridina-3-amina*

Se disuelven 2.2 g (8.86 mmol) de 1-alil-4-(5-nitropiridin-2-il)piperazina del Ejemplo 1.1 en 150 ml de metanol después que se agregan 18 g (79.75 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño (II) y la mezcla se agita a 70° C durante 4 horas. Después el disolvente se ha evaporado hasta secado, se agrega agua al residuo. La mezcla de reacción acuosa se hace alcalina con solución de hidruro de sodio diluido y luego se extrae con acetato de etilo. El sólido que se ha precipitado se filtra. Después que, las fases se separan y la fase acuosa se extrae en cada caso dos veces con acetato de etilo y diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. 1.74 g (90% de teoría) del compuesto del título se obtienen después de que el agente de secado ha sido removido y el disolvente se ha evaporado hasta secado.

60 MS [m+1]: 219.

1.3 *N-[6-(4-Alilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-isopropilbenceno sulfonamida*

65 Se disuelven 1.4 g (7.97 mmol) de 6-(4-alilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamina del Ejemplo 1.2 y 1.74 g (7.97 mmol) de cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo en 30 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Luego se agregan 3.3 ml (23.91 mmol) de trietilamina a esta mezcla. Después que, la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después que el disolvente se ha evaporado hasta secado, se agrega agua al residuo. La mezcla de reacción acuosa se hace ácida con ácido clorhídrico 1 N y se extrae dos veces con éter de dietilo. Después que,

## ES 2 303 065 T3

la fase acuosa se hace alcalina (pH 9-10) con una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y luego se extrae dos veces con éter de dietilo. Después las fases orgánicas combinadas se han secado sobre sulfato de sodio, el agente de secado se ha filtrado y el disolvente se ha evaporado hasta secado, el residuo resultante se cromatografía en gel de sílice utilizando ciclohexano/acetato de etilo (45:55% a 100% acetato de etilo). El filtrado se evapora hasta secado. El residuo resultante se agita a fondo en 10 ml de heptano, se filtra en succión y se seca, con 1.93 g (61% de teoría) del compuesto del título es obtenido.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 7.7 (s, 1H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 1 H); 7.3 (d, 2H); 6.6 (d, 1 H); 6.4 (bs, 1 H); 5.9 (m, 1 H); 5.2 (m, 2H); 3.5 (m, 4H); 3.1 (m, 2H); 3.0 (m, 1H); 2.5 (m, 4H); 1.2 (d, 6H).

MS [m+1]: 401.

### Ejemplo 2

#### *N-[6-(4-Alilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-propilbencenosulfonamida*

Se obtienen 373 mg del compuesto del título en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 1.3 cuando se inicia con cloruro 4-n-propilbencenosulfonilo.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 7.7 (m, 1 H); 7.6 (m, 2H); 7.4 (d, 1H); 7.3 (m, 2H); 6.6 (d, 1 H); 6.3 (bs, 1 H); 5.9 (m, 1 H); 5.2 (m, 2H); 3.5 (m, 4H); 3.1 (m, 2H); 2.6 (m, 2H); 2.5 (m, 4H); 1.7 (m, 2H); 0.9 (m, 3H).

MS [m+1]: 401.

### Ejemplo 3

#### *N-[6-(4-Alilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-butilbencenosulfonamida*

Se obtienen 405 mg del compuesto del título en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 1.3 cuando se inicia con cloruro de 4-n-butilbencenosulfonilo.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 7.7 (m, 1 H); 7.6 (m, 2H); 7.4 (d, 1 H); 7.3 (m, 2H); 6.6 (d, 1 H); 6.2 (bs, 1 H); 5.9 (m, 1 H); 5.2 (m, 2H); 3.5 (m, 4H); 3.0 (m, 2H); 2.7 (m, 2H); 2.5 (m, 4H); 1.6 (m, 2H); 1.4 (m, 2H); 0.9 (m, 3H).

MS [m+1]: 415.

### Ejemplo 4

#### *N-[6-(4-Alilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-trifluorometilbenceno-sulfonamida*

Se obtienen 500 mg del compuesto del título en una forma análoga a aquella descrita en el Ejemplo 1.3 cuando se inicia con cloruro 4-trifluorometilbencenosulfonilo.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 7.9 (d, 2H); 7.8 (m, 3H); 7.3 (d, 1H); 6.6 (d, 1H); 5.9 (m, 1H); 5.2 (m, 2H); 3.5 (m, 4H); 3.1 (m, 2H); 2.5 (m, 4H).

MS [m+1]: 427.

### Ejemplo 5

#### *Clorhidrato de N-[6-(4-Alilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-etilbencenosulfonamida*

El Ejemplo 1.3 se repite con cloruro de 4-etilbencenosulfonilo se utiliza en vez de cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo. El producto de reacción resultante se convierte en el clorhidrato con ácido clorhídrico etereal, con 480 mg (favor completar) del compuesto del título es obtenido.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 11.5 (bs, 1H); 10.0 (s, 1H); 7.8 (d, 2H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (m, 3H); 6.9 (d, 1H); 6.0 (m, 1H); 5.5 (m, 2H); 4.3 (m, 2H); 3.8 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 3.0 (m, 2H); 2.7 (m, 2H); 1.2 (t, 3H).

MS [m+1]: 387 (base libre).

## ES 2 303 065 T3

### Ejemplo 6

#### *Clorhidrato de N-[6-(4-Alilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-vinilbencenosulfonamida*

5 Ejemplo 1.3 se repite con cloruro 4-vinilbencenosulfonilo se utiliza en vez de cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo. El producto de reacción resultante se convierte en el clorhidrato con ácido clorhídrico etereal, con 300 mg del compuesto del título es obtenido.

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] 11.1 (bs, 1H); 10.0 (s, 1H); 7.8 (d, 1H); 7.6 (m, 4H); 7.3 (d, 1H); 6.9 (d, 1H); 6.8 (dd, 1H); 6.0 (m, 2H); 5.5 (m, 3H); 4.3 (m, 2H); 3.8 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.2 (m, 2H); 3.0 (m, 2H).

MS [m+1]: 385 (base libre).

### 15 Ejemplo 7

#### *4-Isopropil-N-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)bencenosulfonamida*

Se disuelven 95 mg (0.1 mmol) de tris-(dibencilideneacetona)dipaladio(0) y 44 mg (0.1 mmol) de 1,4-bis-(difenilfosfino)butano en 10 ml de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de argón. Una solución compuesta de 1.1 g (2.75 mmol) de N-[6-(4-alilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-isopropilbenceno sulfonamida del Ejemplo 1.3 l en 3 ml de tetrahidrofurano luego se agrega en forma de gota a la mezcla de reacción. Después que, una solución de 386 mg (2.5 mmol) de ácido 2-mercaptobenzoico en 2 ml de tetrahidrofurano se agrega en forma de gota a la mezcla de reacción y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos. Una solución de 86 mg adicionales (2.5 mmol) de ácido 2-mercaptobenzoico en 2 ml de tetrahidrofurano luego se agrega en forma de gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente y, después que, el disolvente se evapora hasta secado. 150 ml de agua se agregan al residuo resultante, después que la mezcla se hace ácida con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrae tres veces con éter de dietilo. La fase acuosa luego se hace alcalina, a  $\text{pH} > 11$ , con una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y posteriormente se extrae tres veces con diclorometano. Después que, la fase acuosa se ajusta a  $\text{pH}$  8-9, se satura con una solución acuosa de cloruro de sodio y, después que, se extrae varias veces con diclorometano. 840 mg (82% de teoría) del compuesto del título se obtienen después que las fases orgánicas combinadas se han secado sobre sulfato de sodio y el disolvente se ha filtrado y evaporado hasta secado.

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 7.7 (d, 1H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (dd, 1H); 7.3 (d, 2H); 6.6 (d, 1H); 3.5 (m, 4H); 3.0 (m, 5H); 1.2 (d, 6H).

35 MS [m+1]: 361.

### Ejemplo 8

#### *Clorhidrato de N-[6-[4-(Ciclohexilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il]-4-isopropilbencenosulfonamida*

Se disuelven 150 mg (0.42 mmol) de 4-isopropil-N-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-bencenosulfonamida del Ejemplo 7 y 51 mg (0.46 mmol) de ciclohexanoaldehído en 5 ml de diclorometano y 40  $\mu\text{l}$  (0.62 mmol) de ácido acético glacial bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se agregan 133 mg (0.63 mmol) de trisacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos y, después de que el disolvente se evapora hasta secado. El residuo resultante se toma en agua y esta mezcla se hace a  $\text{pH} > 11$  con una solución acuosa de 1 N hidróxido de sodio. Después que, la mezcla de reacción acuosa se extrae con éter de dietilo. Después la fase orgánica se han secado sobre sulfato de sodio y el disolvente se ha filtrado y evaporado hasta secado, el residuo resultante se convierte en el clorhidrato con ácido clorhídrico etereal, resultando en 156 mg (76% de teoría) del compuesto del título.

50  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] 10.4 (bs, 1H); 10.0 (s, 1H); 7.8 (d, 1H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.3 (d, 1H); 6.9 (d, 1H); 4.2 (m, 2H); 3.5 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.0 (m, 5H); 1.8 (m, 3H); 1.7 (m, 3H); 1.2 (m, 9H); 1.0 (m, 2H).

55 MS [m+1]: 457 (base libre).

Los compuestos de los Ejemplos 9 a 12 se preparan en una forma análoga.

### 60 Ejemplo 9

#### *Clorhidrato de N-[6-(4-Isobutilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-isopropilbencenosulfonamida*

65  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] 10.4 (bs, 1H); 10.0 (s, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.6 (d, 2H); 7.5 (d, 2H); 7.4 (m, 1H); 6.9 (d, 1H); 4.2 (d, 2H); 3.5 (d, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.0 (m, 5H); 2.1 (m, 1H); 1.2 (d, 6H); 1.0 (d, 6H).

MS [m+1]: 417 (base libre).

## ES 2 303 065 T3

### Ejemplo 10

#### *4-Isopropil-N-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]bencenosulfonamida*

5  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 7.7 (d, 1H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (dd, 1H); 7.3 (d, 2H); 6.6 (d, 1H); 3.5 (m, 4H); 3.0 (m, 1H); 2.5 (m, 4H); 2.3 (s, 3H); 1.2 (d, 6H).

MS [m+1]: 375.

10

### Ejemplo 11

#### *Clorhidrato de N-[6-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-isopropilbenceno sulfonamida*

15  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] 10.4 (bs, 1H); 10.0 (s, 1H); 7.8 (d, 1H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.3 (d, 1H); 6.9 (d, 1H); 4.3 (m, 2H); 3.5 (m, 2H); 3.2 (m, 2H); 3.1 (m, 2H); 3.0 (m, 3H); 1.3 (m, 3H); 1.2 (d, 6H).

MS [m+1]: 389 (base libre).

20

### Ejemplo 12

#### *Clorhidrato de N-[6-[4-(Cyclopropilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il]-4-isopropilbencenosulfonamida*

25  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] 10.8 (bs, 1 H); 10.0 (s, 1 H); 7.8 (d, 1 H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.3 (d, 1 H); 6.9 (d, 1 H); 4.3 (m, 2H); 3.6 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 3.0 (m, 5H); 1.2 (d, 6H); 1.1 (m, 1 H); 0.6 (m, 2H); 0.4 (m, 2H).

MS [m+1]: 415 (base libre)

30

### Ejemplo 13

#### *Clorhidrato de N-[6-(4-Alil-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-isopropilbencenosulfonamida*

35

##### *13.1 3-Metil-1-(5-nitropiridin-2-il)piperazina*

Se agregan 872 mg (6.31 mmol) de carbonato de potasio a una solución de 500 mg (3.15 mmol) de 2-cloro-5-nitropiridina en 7 ml de dimetilformamida. Después que, una solución de 350 mg (3.32 mmol) de 2-metilpiperazina en 3 ml de dimetilformamida se agrega lentamente en forma de gota a la mezcla de reacción mientras se enfría con hielo (reacción exotérmica). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora mientras se enfría con hielo y luego se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después el disolvente se ha evaporado hasta secado, el residuo se toma en agua y esta mezcla se extrae tres veces con éter de dietilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan hasta secado, con 3-metil-1-(5-nitropiridin-2-il)piperazina (Rendimiento: 650 mg, 89% de teoría) es obtenido.

45

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 9.0 (s, 1 H); 8.2 (d, 1 H); 6.6 (d, 1 H), 4.4 (m, 2H); 3.2 (m, 1 H); 3.1 (m, 1 H); 2.9 (m, 2H); 2.7 (m, 1 H); 1.2 (m, 3H).

50

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 160.4 (C); 146.5 (CH); 134.9 (C); 133.0 (C); 104.5 (CH); 52.2 ( $\text{CH}_2$ ); 50.6 (CH); 45.7 ( $\text{CH}_2$ ); 45.4 ( $\text{CH}_2$ ); 19.6 ( $\text{CH}_3$ ).

##### *13.2 1-Alil-2-metil-4-(5-nitropiridin-2-il)piperazina*

55

Se disuelven 630 mg (2.72 mmol) de 3-metil-1-(5-nitropiridin-2-il)piperazina del Ejemplo 13.1 y 267  $\mu\text{l}$  (3.09 mmol) de bromuro de alilo en 10 ml de dimetilformamida. 1.2 ml (8.4 mmol) de trietilamina luego se agregan en forma de gota a la solución. Después que la mezcla se ha agitado a temperatura ambiente durante 1 hora, 65  $\mu\text{l}$  adicionales (0.75 mmol) de bromuro de alilo se agregan en forma de gota a la mezcla de reacción, que luego se agita durante una hora adicional. Después que, 65  $\mu\text{l}$  adicionales (0.75 mmol) de bromuro de alilo y 0.5 ml (3.6 mmol) de trietilamina se agregan en forma de gota. La mezcla luego se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después el disolvente se ha evaporado hasta secado, el residuo resultante se toma en agua y esta solución se hace alcalina utilizando una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. Después que, la mezcla de reacción acuosa se extrae tres veces con éter de dietilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan hasta secado, con 707 mg (90% de teoría) del compuesto del título es obtenido.

65

MS [m+1]: 263.

## ES 2 303 065 T3

### 13.3 6-(4-Alil-3-metilpiperazin-1-il)piridina-3-amina

Se agregan 4.975 g (22.05 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño (II) a una solución de 707 mg (2.45 mmol) de 1-alil-2-metil-4-(5-nitropiridin-2-il)piperazina del Ejemplo 13.2 en 50 ml de metanol y la mezcla resultante se agita a 70°C durante 90 minutos. Después que el disolvente se ha evaporado hasta secado, se agrega agua al residuo resultante y la mezcla se hace alcalina utilizando una solución acuosa diluida de hidróxido de sodio. Después que, la mezcla de reacción acuosa se extrae con acetato de etilo. El sólido que se ha precipitado se filtra con succión y las fases se separan. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Después que, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan hasta secado. El compuesto del título resultante se utiliza en la siguiente etapa sin cualquier purificación adicional.

MS [m+1]: 233.

### 13.4 clorhidrato de N-[6-(4-Alil-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-isopropilbencenosulfonamida

Se disuelven 305 mg (1.31 mmol) de 6-(4-alil-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamina del Ejemplo 13.3 y 301 mg (1.38 mmol) de cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo en 10 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, después que 0.55 ml (3.94 mmol) de trietilamina se agrega en forma de gota. Después que, la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después el disolvente se ha evaporado hasta secado, el residuo resultante se trata con agua y la mezcla se hace ácida con 1N ácido clorhídrico y se extrae dos veces con éter de dietilo. La fase acuosa se hace alcalina, a pH 9-10, utilizando una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y luego se extrae dos veces con éter de dietilo. Después las fases orgánicas combinadas se han secado sobre sulfato de sodio y el disolvente se ha filtrado y evaporado hasta secado, el residuo resultante se purifica por cromatografía de columna (ciclohexano/acetato de etilo de 50:50 a 20:80). Después que, el filtrado se evapora hasta secado. El residuo resultante se convierte en el clorhidrato utilizando ácido clorhídrico etereal, con 417 mg (74% de teoría) del compuesto del título es obtenido.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 11.3 (bs, 1 H); 10.0 (s, 1H); 7.8 (d, 1H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.3 (d, 1H); 6.9 (d, 1H); 6.0 (m, 1H); 5.5 (m, 2H); 4.3 (m, 1H); 4.0 (m, 1H); 3.7 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 3.2 (m, 3H); 3.0 (m, 3H); 1.4 (d, 3H); 1.2 (d, 6H).

MS [m+1]: 415 (base libre).

### Ejemplo 13a

*N*-{6-[4-Alil-(3*S*)-metilpiperazin-1-il]piridin-3-il}-4-isopropilbencenosulfonamida (enantiómero *S* como base libre)

La preparación se efectúa en analogía con la preparación del compuesto racémico, con (2*S*)-metilpiperazina enantiéricamente pura que se usa en la etapa 3.1 en vez de 2-metilpiperazina racémica.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 11.3 (bs, 1H); 10.0 (s, 1H); 7.8 (s, 1H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 1H); 7.3 (d, 1H); 6.9 (d, 1H); 6.0 (m, 1H); 5.5 (m, 2H); 4.3 (m, 2H); 4.0 (m, 1H); 3.7 (m, 1H); 3.4 (m, 1H); 3.2 (m, 2H); 3.1 (m, 1H); 3.0 (m, 2H). 1.4 (d, 3H); 1.2 (d, 6H).

MS [m+1]: 415 (base libre)

### Ejemplo 14

*Clorhidrato de 4-Isopropil-N*-[6-(3-metil-4-propilpiperazin-1-il)piridin-3-il]bencenosulfonamida

Se disuelven 100 mg (0.24 mmol) de clorhidrato de N-[6-(4-alil-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-isopropilbencenosulfonamida del Ejemplo 13.4 en 10 ml de acetato de etilo, después se agregan 10 mg de paladio en carbón vegetal activado (10%) y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Después que, el catalizador se filtra y el filtrado se evapora hasta secado. Después que 1 ml de diclorometano se ha agregado al residuo resultante, se agrega éter de dietilo lentamente en forma de gota hasta que la solución llega a ser nublada. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos y el precipitado que se ha formado se filtra con succión. El filtrado se evapora hasta secado, después que el residuo se disuelve en una mezcla de diclorometano y éter de dietilo 1:1 y se convierte en el clorhidrato al agregar ácido clorhídrico etereal. 71 mg (63% de teoría) del compuesto del título se obtienen.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 10.9 (bs, 1 H); 10.0 (s, 1 H); 7.8 (d, 1 H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.3 (d, 1 H); 6.9 (d, 1 H); 4.2 (m, 2H); 3.6 (m, 1 H); 3.4-3.0 (m, 7H); 1.7 (m, 2H); 1.4 (d, 3H); 1.2 (d, 6H); 0.9 (m, 3H).

MS [m+1]: 417 (base libre).

## ES 2 303 065 T3

### Ejemplo 14a

*4-Isopropil-N-[6-[(3S)-metil-4-propilpiperazin-1-il]piridin-3-il]bencenosulfonamida como base libre (enantiómero S)*

La preparación se efectúa en analogía con la preparación del compuesto racémico, con (2S)-metilpiperazina enantioméricamente pura se utiliza en vez de 2-metilpiperazina racémica.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 9.7 (s, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.2 (d, 1 H); 6.7 (d, 1 H); 3.8 (m, 2H); 2.9 (m, 2H); 2.8 (m, 1H); 2.6 (m, 2H); 2.3 (m, 1 H), 2.1 (m, 2H); 1.4 (m, 2H); 1.2 (d, 6H); 1.0 (m, 3H); 0.8 (m, 3H).

MS [m+1]: 417 (base libre)

### Ejemplo 15

*Clorhidrato de N-[5-(4-Alilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-4-isopropilbenceno sulfonamida*

#### 15.1 1-Alil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina

Se disuelven 315 mg (2.5 mmol) de N-alilpiperazina en 5 ml de tolueno bajo una atmósfera de argón. Luego se agregan 93 mg (0.1 mmol) de tris-(dibencilideneacetona)-dipaladio(0) (Pd<sub>2</sub> dbA<sub>3</sub>), 126 mg (0.2 mmol) de 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftyl (BINAP), 1.14 g (3.5 mmol) de carbonato de cesio y 515 mg (2.54 mmol) de 5-bromo-2-nitropiridina y la mezcla se agita a 20°C, en un horno microondas, durante 4 horas. Después la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agrega una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después que, la mezcla de reacción acuosa se extrae tres veces con en cada caso 50 ml de acetato de etilo. Después la fase orgánica se han secado sobre sulfato de sodio, el agente de secado se ha filtrado y el disolvente se ha evaporado hasta secado, el residuo se cromatografía a través de gel de sílice utilizando acetato de etilo/metanol (4:1), con 304 mg (46% de teoría) del compuesto del título es obtenido.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 8.2 (m, 2H); 7.2 (dd, 1 H); 5.9 (m, 1 H); 5.3 (m, 2H); 3.5 (m, 4H); 3.1 (m, 2H); 2.6 (m, 4H).

MS [m+1]: 249

#### 15.2 5-(4-Alilpiperazin-1-il)piridina-2-amina

Se disuelven 300 mg (1.21 mmol) de 1-alil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina del Ejemplo 15.1 en 20 ml de metanol, después que 2.18 g (9.67 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño (II) se agregan y la mezcla se agita a 70°C durante 2 horas. Después el disolvente se ha evaporado hasta secado, el residuo resultante se trata con agua y esta mezcla se hace alcalina utilizando una solución acuosa diluida de hidróxido de sodio y se extrae con acetato de etilo. El sólido que se ha precipitado se filtra con succión. Las fases luego se separan y la fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan hasta secado, con 183 mg (69% de teoría) del compuesto del título es obtenido.

MS [m+1]: 219.

#### 15.3 Clorhidrato de N-[5-(4-Alilpiperazin-1-il)piridin-2-il]-4-isopropilbenceno sulfonamida

Se disuelven 520 mg (2.38 mmol) de 5-(4-alilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamina y 495 mg (2.26 mmol) de cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo en 5 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, después que 1.0 ml (7.15 mmol) de trietilamina se agrega en forma de gota y la mezcla se agita a 40-50°C durante 6 horas. Después el disolvente se ha evaporado hasta secado, el residuo resultante se trata con agua y esta mezcla se hace ácida utilizando ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae dos veces con éter de dietilo. La fase acuosa se hace alcalina, a pH 9-10, utilizando una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y luego se extrae dos veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas combinadas se han secado sobre sulfato de sodio, el agente de secado se ha filtrado y el disolvente se ha evaporado hasta secado, el residuo resultante se cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo. Después el disolvente se ha removido, el residuo resultante se pone en solución utilizando un poco de éter de dietilo en diclorometano y luego se convierte en el clorhidrato utilizando ácido clorhídrico etereal. 415 mg (44% de teoría) del compuesto del título se obtienen.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 11.6 (bs, 1 H); 7.9 (d, 1 H); 7.8 (d, 2H); 7.5 (dd, 1 H); 7.4 (d, 2H); 7.1 (d, 1H); 6.0 (m, 1 H); 5.5 (m, 2H); 3.7 (m, 4H); 3.4 (m, 2H); 3.1 (m, 4H); 3.0 (m, 1 H); 1.2 (d, 6H).

<sup>13</sup>C.RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 153.3 (C); 144.5 (C); 141.6 (C); 138.4 (C); 134.3 (CH); 127.3 (CH); 127.0 (CH); 126.8 (CH); 124.8 (CH<sub>2</sub>); 113.8 (CH); 57.3 (CH<sub>2</sub>); 49.6 (CH<sub>2</sub>); 45.2 (CH<sub>2</sub>); 33.3 (CH); 23.4 (CH<sub>3</sub>).

MS [m+1]: 401.

## ES 2 303 065 T3

### Ejemplo 16

#### *N-[2-(4-Alilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]-4-isopropilbencenosulfonamida*

##### 5 16.1 2-(4-Alilpiperazin-1-il)-5-nitropirimidina

Se agregan 114 mg (2.38 mmol) de 50% de hidruro de sodio, bajo una atmósfera de nitrógeno y mientras se enfría con hielo, a una solución de 273 mg (2.17 mmol) de N-alilpiperazina en 5 ml de dimetilformamida. Después de 30 minutos, una solución de 440 mg (2.17 mmol) de 2-(metilsulfona)-5-nitropirimidina en 5 ml de dimetilformamida se agrega en forma de gota a la mezcla de reacción. Después de 10 minutos, se agregan 70 ml de agua y la mezcla de reacción se extrae dos veces en cada caso con 50 ml de acetato de etilo. Después las fases orgánicas combinadas se han secado sobre sulfato de sodio, el agente de secado se ha filtrado y el disolvente se ha evaporado hasta secado, 535 mg (99% de teoría) del compuesto del título se obtienen.

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 9.0 (s, 2H); 5.8 (m, 1 H); 5.2 (m, 2H); 4.0 (m, 4H); 3.1 (m, 2H); 2.5 (m, 4H).

MS [m+1]: 250.

##### 20 16.2 2-(4-Alilpiperazin-1-il)pirimidina-5-amina

Se agregan 3.84 g (17.0 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño (II) a una solución de 530 mg (2.13 mmol) de 2-(4-alilpiperazin-1-il)-5-nitropirimidina del Ejemplo 16.1 en 20 ml de metanol y, después que, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora. Después el disolvente se ha evaporado hasta secado, el residuo se trata con solución de cloruro de sodio acuosa saturada y luego se hace alcalina utilizando solución de hidróxido de sodio acuosa diluida. Después que, la mezcla de reacción acuosa se extrae con acetato de etilo. El sólido que se ha precipitado se filtra con succión. Las fases luego se separan y la fase acuosa se extrae en cada caso dos veces con acetato de etilo y diclorometano. Después las fases orgánicas combinadas se han secado sobre sulfato de sodio, el agente de secado se ha filtrado y el disolvente se ha evaporado hasta secado, 220 mg (46% de teoría) del compuesto del título se obtienen.

##### 16.3 *N-[2-(4-Alilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]-4-isopropilbencenosulfonamida*

Se disuelven 216 mg (0.98 mmol) de 2-(4-Alilpiperazin-1-il)pirimidin-5-ilamina del Ejemplo 16.2 y 215 mg (0.98 mmol) de cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo en 20 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, después que 0.4 ml (3.0 mmol) de trietilamina se agrega en forma de gota y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después el disolvente se ha evaporado hasta secado, se agrega agua al residuo resultante. La mezcla de reacción acuosa se hace ácida utilizando ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae dos veces con éter de dietilo. La fase acuosa se hace alcalina a pH 9-10, utilizando una solución 1 N de hidróxido de sodio y luego se extrae tres veces con éter de dietilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. El residuo que se obtiene después de filtrar el agente de secado y evapora el disolvente hasta secado se agita a fondo con una mezcla compuesta de heptano y éter de dietilo, se filtra con succión y se seca, con 71 mg (18% de teoría) del compuesto del título es obtenido.

45 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 8.0 (s, 2H); 7.7 (d, 2H); 7.3 (d, 2H); 6.2 (bs, 1 H); 5.9 (m, 1H); 5.2 (m, 2H); 3.8 (m, 4H); 3.1 (m, 2H); 3.0 (m, 1H); 2.5 (m, 4H); 1.3 (d, 6H).

MS [m+1]: 402.

### 50 Ejemplo 17

#### *Clorhidrato de 4-Isopropil-N-[2-(4-propilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]bencenosulfonamida*

55 Se disuelven 70 mg (0.17 mmol) de N-[2-(4-alilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]-4-isopropilbencenosulfonamida del Ejemplo 16.3 en 30 ml de acetato de etilo, después que se agregan 10 mg de paladio en carbón vegetal activado (10%) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador luego se filtra y el filtrado se concentra por evaporación. El residuo se pone en solución utilizando 25 ml de éter de dietilo y se convierte en el clorhidrato con ácido clorhídrico etereal, resultando en 58 mg (76% de teoría) del compuesto del título obtenido.

60 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 11.0 (bs, 1H); 10.0 (s, 1H); 8.1 (s, 2H); 7.7 (d, 2H); 7.5 (d, 2H); 4.6 (m, 2H); 3.5 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.0 (m, 5H); 1.7 (m, 2H); 1.3 (d, 6H); 0.9 m, 3H).

65 MS [m+1]: 404 (base libre).

## ES 2 303 065 T3

### Ejemplo 18

#### *N-[6-(4-Alilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-4-isopropilbencenosulfonamida*

##### 5 18.1 *N-(6-Cloropirimidin-4-il)-4-isopropilbencenosulfonamida*

Se disuelven 996 mg (5.0 mmol) de isopropilbencenosulfonamida en 20 ml de sulfóxido de dimetilo, después que se agregan 288 mg (6.0 mmol) de 50% de hidruro de sodio y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregan 819 mg (5.5 mmol) de 4,6-dicloropirimidina y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se calienta a 90°C durante 3 horas y, después que, se agita a 120°C, en un horno microondas, durante 30 minutos. Después la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, esto se diluye con 150 ml de agua, se neutraliza con ácido cítrico y se extrae tres veces con éter de dietilo. El residuo, que se obtiene después de secar con sulfato de sodio y después de remover el disolvente, se disuelve en 100 ml de éter de dietilo y se extrae con una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio. La fase acuosa se acidifica y se extrae con éter de dietilo. La fase orgánica se seca, se filtra y se evapora hasta secado, con 440 mg (28% de teoría) del compuesto del título es obtenido.

MS [m+1]: 312.

##### 20 18.2 *N-[6-(4-Alilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-4-isopropilbencenosulfonamida*

Se disuelven 430 mg (1.38 mmol) de N-(6-cloropirimidin-4-il)-4-isopropilbencenosulfonamida del Ejemplo 18.1 en 3 ml de sulfóxido de dimetilo, después que se agregan 1.74 g (13.79 mmol) de N-alilpiperazina y la mezcla se agita durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se agita a 100°C, en un horno microondas, durante 45 minutos. Después la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, esto se diluye con 50 ml de agua. Después que, la mezcla de reacción acuosa se extrae con 50 ml de acetato de etilo y el precipitado se filtra con succión, con 190 mg (34% de teoría) del compuesto del título es obtenido.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 8.4 (s, 1 H); 7.8 (d, 2H); 7.3 (d, 2H); 6.1 (s, 1H); 5.9 (m, 1 H); 5.2 (m, 2H); 3.6 (m, 4H); 3.0 (m, 3H); 2.5 (m, 4H); 1.3 (d, 6H).

MS [m+1]: 402.

### 35 Ejemplo 19

#### *Clorhidrato de N-[2-(4-Alilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-4-bromobencenosulfonamida*

La preparación se efectúa en analogía con Ejemplo 1.3, con cloruro de 4-bromobencenosulfonilo se utiliza en vez de cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo. El producto de reacción que se obtiene se convierte en el clorhidrato utilizando ácido clorhídrico etereal, resultando en 398 mg del compuesto del título.

MS [m+1]: 436/438

### 45 Ejemplo 20

#### *N-[6-(4-Alilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-ciclopropilbencenosulfonamida*

Se disuelven 398 mg (0.84 mmol) de N-[6-(4-alilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-bromobenceno-sulfonamida del Ejemplo 19, 101 mg (1.18 mmol) de ácido ciclopropilborónico, 676 mg (3.19 mmol) de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y 26 mg (0.09 mmol) de triciclohexilfosfina en 4 ml de tolueno y 0.2 ml de agua bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se agregan 10 mg (0.04 mmol) de acetato de paladio(II) y la mezcla se agita a 100°C, en un horno microondas, durante una hora. Después que el disolvente se ha evaporado hasta secado, el residuo resultante se trata con agua y la mezcla luego se extrae con acetato de etilo. Debido a que las fases sólo se separan pobremente, el sólido finamente dividido se filtra. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Después que las fases orgánicas combinadas se han secado sobre sulfato de sodio y el disolvente se ha filtrado y evaporado hasta secado, el residuo resultante se purifica por cromatografía de columna.

60 MS [m+1]: 399

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 11.1 (bs, 1 H); 9.9 (s, 1 H); 7.8 (s, 1 H); 7.6 (d, 2H); 7.3 (dd, 1 H); 7.2 (d, 2H); 6.9 (d, 1 H); 6.0 (m, 1 H); 5.5 (d, 2H); 4.3 (m, 2H); 3.8 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.2 (m, 2H); 3.0 (m, 2H); 2.0 (m, 1H); 1.0 (m, 2H); 0.8 (m, 2H).

65 Los compuestos de los siguientes ejemplos 21 a 40 se preparan en forma análoga:

## ES 2 303 065 T3

### Ejemplo 21

*Clorhidrato de 4-Isopropil-N-[2-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-bencenosulfonamida*

5 MS [m+1]: 403 (base libre).

### Ejemplo 22

10 *Trifluoroacetato de 4-Isopropil-N-[2-(3,5-dimetil-4-propilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-bencenosulfonamida*

MS [m+1]: 431 (base libre).

### 15 Ejemplo 23

*Clorhidrato de N-[2-(4-Alil-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-trifluorometilbencenosulfonamida*

MS [m+1]: 441 (base libre).

20

### Ejemplo 24

*Clorhidrato de N-[6-(4-Alil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-isopropilbencenosulfonamida*

25

MS [m+1]: 429 (base libre)

### Ejemplo 25

30

*Clorhidrato de N-[6-(4-Alil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-trifluorometilbencenosulfonamida*

MS [m+1]: 455 (base libre)

35

### Ejemplo 26

*N-[6-(4-Alilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-trifluorometilbencenosulfonamida*

40

MS [m+1]: 427

### Ejemplo 27

45 *4-Bromo-N-[6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-bencenosulfonamida*

MS [m+1]: 439/441

### 50 Ejemplo 28

*4-Cloro-N-[6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-bencenosulfonamida*

MS [m+1]: 395

55

### Ejemplo 29

*Clorhidrato de 4-Isopropil-N-[6-(5-propil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)piridin-3-il]-bencenosulfonamida*

60

MS [m+1]: 415 (base libre)

### Ejemplo 30

65

*Clorhidrato de N-[6-(5-Alil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)piridin-3-il]-4-isopropilbencenosulfonamida*

MS [m+1]: 413 (base libre)

## ES 2 303 065 T3

### Ejemplo 31

*Clorhidrato de N-[6-(4-Propilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-vinilbenceno sulfonamida*

5 MS [m+1]: 387 (base libre)

### Ejemplo 32

10 *Clorhidrato de N-[6-[4-(3-Fluoropropil)piperazin-1-il]piridin-3-il]-4-isopropilbencenosulfonamida*

MS [m+1]: 421 (base libre)

### 15 Ejemplo 33

*Clorhidrato de 4-Isopropil-N-[6-(4-prop-2-in-1-il)piperazin-1-il]piridin-3-il)-bencenosulfonamida*

20 MS [m+1]: 399 (base libre)

### Ejemplo 34

*Clorhidrato de 4-Etil-N-[6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-bencenosulfonamida*

25 MS [m+1]: 389 (base libre)

### Ejemplo 35

30 *Clorhidrato de N-[6-(4-Alilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-clorobenceno sulfonamida*

MS [m+1]: 393 (base libre)

### 35 Ejemplo 36

*Clorhidrato de 4-Isopropil-N-(4-metil-6-piperazin-1-il)piridin-3-il)-bencenosulfonamida*

40 MS [m+1]: 375 (base libre)

### Ejemplo 37

45 *Clorhidrato de N-[6-(4-Alilpiperazin-1-il)-4-metilpiridin-3-il]-4-isopropilbencenosulfonamida*

MS [m+1]: 415 (base libre)

### 50 Ejemplo 38

*Clorhidrato de 4-Isopropil-N-[4-metil-6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-bencenosulfonamida*

55 MS [m+1]: 417 (base libre)

### Ejemplo 39

*Clorhidrato de N-[4-Metil-6-(4-propilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-vinilbencenosulfonamida*

60 MS [m+1]: 401 (base libre)

### Ejemplo 40

65 *Clorhidrato de N-[6-(4-Butilpiperazin-1-il)piridin-3-il]-4-isopropilbencenosulfonamida*

MS [m+1]: 417 (base libre)

## ES 2 303 065 T3

### Ejemplo 41

*Clorhidrato de N-[6-[(3S)-4-Etil-3-metilpiperazin-1-il]piridin-3-il]-4-isopropilbencenosulfonamida*

5 MS [m+1]: 403 (base libre)

### Ejemplo 42

10 *Fumarato de N-[2-(4-Alilpiperazin-1-il)piridin-5-il]-4-(N-pirrolidinil)bencenosulfonamida*

La reacción de 0.300 g de 6-(4-alilpiperazin-1-il)-2-metilpiridin-3-amina (1.29 mmol) y 0.282 g de cloruro de 4-isopropilbenceno-1-sulfonilo (1.29 mmol) en 10 ml de una mezcla de piridina y diclorometano (1:2) produce 0.465 g (87%) del compuesto del título como un sólido blanco. El compuesto del título se convierte en la sal de fumarato en metanol por adición de ácido fumárico.

MS [m+1]: 415

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CH<sub>3</sub> OD): δ [ppm]: 7.6 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 6.5 (d, 1 H), 5.9 (m, 1 H), 5.4 (m, 2H), 3.5 (m, 5H), 3.0 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 1.2 (m, 6H).

### Ejemplo 43

25 *4-Isopropil-[N-[2-(4-alilpiperazin-1-il)-6-metilpiridin-5-il]-4-(N-pirrolidinil)bencenosulfonamida, Fumarato*

La reacción de 0.300 g de 6-(4-alilpiperazin-1-il)-2-metilpiridin-3-amina (1.29 mmol) y 0.282 g de cloruro de 4-isopropilbenceno-1-sulfonilo (1.29 mmol) en 10 ml de una mezcla de piridina/diclorometano (1:2) produce 0.465 g (87%) del compuesto del título como un sólido blanco. El compuesto del título se convierte en la sal de fumarato en metanol por adición de ácido fumárico.

MS [m+1]: 415

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOD): δ [ppm] 7.6 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 1 H), 7.1 (d, 1 H), 6.5 (d, 1H), 5.9 (m, 1H), 5.4 (m, 2H), 3.5 (m, 5H), 3.0 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 1.9 (s, 3H), 1.2 (m, 6H).

### Ejemplo 44

40 *4-terc-Butil-[N-[2-(4-alilpiperazin-1-il)-6-metilpiridin-5-il]-bencenosulfonamida, fumarato*

La reacción de 0.300 g de 6-(4-alilpiperazin-1-il)-2-metilpiridin-3-amina (1.29 mmol) y 0.300 g de cloruro de 4-terc-butilbenceno-1-sulfonilo (1.29 mmol) en 10 ml de una mezcla de piridina/diclorometano (1:2) produce 0.525 g (95%) del compuesto del título como un sólido blanco. El compuesto del título se convierte en la sal de fumarato en metanol por adición de ácido fumárico.

MS [m+1]: 429

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 9.3 (s, 2H), 8.6 (d, 2H), 7.8 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.0 (d, 1 H), 6.6 (d, 1 H), 5.8 (m, 1 H), 5.2 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 2.9 (m, 2H), 2.4 (m, 4H), 1.9 (s, 3H), 1.3 (s, 9H).

### Ejemplo 45

55 *4-terc-pentil-[N-[2-(4-Alilpiperazin-1-il)-6-metilpiridin-5-il]-bencenosulfonamida, Fumarato*

La reacción de 0.300 g de 6-(4-alilpiperazin-1-il)-2-metilpiridin-3-amina (1.29 mmol) y 0.318 g de cloruro de 4-terc-pentilbenceno-1-sulfonilo (1.29 mmol) en 10 ml piridinadiclorometano (1:2) produce 0.564 g (99%) del compuesto del título como un sólido blanco. El compuesto del título se convierte en la sal de fumarato en metanol por adición de ácido fumárico.

MS [m+1]: 443

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 9.3 (s, 2H), 8.6 (d, 2H), 7.8 (m, 1 H), 7.4 (m, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 5.8 (m, 1H), 5.2 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 3.0 (m, 2H), 2.4 (m, 4H), 1.9 (s, 3H), 1.6 (m, 2H), 1.2 (s, 6H), 0.6 (t, 3H).

Los compuestos de los Ejemplos 46 a 58 se preparan en forma análoga:

## ES 2 303 065 T3

### Ejemplo 46

*4-Etil-N-[6-((S)-3-metil-4-propil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida, clorhidrato*

5 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 10.9 (bs, 1 H); 10.0 (s, 1 H); 7.8 (m, 1 H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.3 (dd, 1 H); 6.9 (d, 1 H); 4.3 (m, 2H); 3.5-2.9 (m, 7H); 2.7 (m, 2H); 1.7 (m, 2H); 1.4 (m, 2H); 1.2 (m, 4H); 0.9 (t, 3H).

MS [m+1]: 403

### 10 Ejemplo 47

*N-[6-((S)-3-metil-4-propil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-4-vinilbencenosulfonamida, clorhidrato*

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>s</sub>): δ [ppm] 10.4 (bs, 1 H); 10.0 (s, 1 H); 7.8 (s, 1 H); 7.7 (m, 4H); 7.3 (d, 1 H); 6.9 (d, 1 H); 6.8 (dd, 1 H); 6.0 (d, 1 H); 5.4 (d, 1 H); 4.3 (m, 2H); 3.5 (m, 1 H); 3.3-2.9 (m, 6H); 1.7 (m, 2H); 1.4 (m, 2H); 1.2 (m, 1H); 0.9 (t, 3H).

MS [m+1]: 401

### 20 Ejemplo 48

*N-[6-((S)-4-Alil-3-metil-piperazin-1-il)-2-metoxi-piridin-3-il]-4-isopropil-bencenosulfonamida, clorhidrato*

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 11.1 (bs, 1H); 9.2 (s, 1H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.3 (m, 1 H); 6.4 (m, 1 H); 6.0 (m, 1 H); 5.5 (m, 2H); 4.3 (m, 2H); 4.0 (m, 1H); 3.7 (m, 2H); 3.4-3.2 (m, 5H); 3.1 (m, 1 H); 3.0 (m, 2H); 1.4 (m, 2H); 1.2 (m, 7H).

MS [m+1]: 445

### 30 Ejemplo 49

*4-Isopropil-N-[2-metoxi-6-((S)-3-metil-4-propil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-bencenosulfonamida, clorhidrato*

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 10.8 (bs, 1 H); 9.3 (s, 1 H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.3 (m, 1 H); 6.4 (m, 1 H); 4.2 (m, 2H); 3.5-3.2 (m, 8H); 3.1 (m, 1 H); 3.0 (m, 2H); 1.7 (m, 2H); 1.4 (m, 2H); 1.2 (m, 7H); 0.9 (t, 3H).

MS [m+1]: 447

### 40 Ejemplo 50

*N-[6-((S)-4-Alil-3-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-4-isopropilbencenosulfonamida, clorhidrato*

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 11.2 (bs, 1H); 10.0 (s, 1H); 7.8 (d, 1H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.3 (m, 1H); 6.9 (d, 1 H); 6.0 (m, 1 H); 5.5 (m 2H); 4.2 (m, 2H); 4.0 (m, 2H); 3.4-3.0 (m, 6H); 1.7 (m, 2H); 1.2 (d, 6H); 1.0 (t, 3H).

MS [m+1]: 429

### 50 Ejemplo 51

*N-[6-((S)-3-Etil-4-propil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-4-i sopropilbencenosulfonamida, clorhidrato*

55 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 11.2 (bs, 1H); 10.2 (s, 1H); 7.8 (d, 1 H); 7.7 (d, 2H); 7.4 (m, 3H); 7.0 (d, 1 H); 4.2 (m, 2H); 3.6-3.0 (m, 8H); 2.0 (m, 1 H); 1.7(m, 3H); 1.2 (d, 6H); 1.0 (m, 6H).

MS [m+1]: 431

### 60 Ejemplo 52

*4-Isopropil-N-(2-piperazin-1-il-pirimidin-5-il)-bencenosulfonamida*

65 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 8.0 (s, 2H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 3.6 (m, 4H); 3.0 (m, 1 H); 2.7 (m, 4H); 1.2 (d, 6H).

MS [m+1]: 362

## ES 2 303 065 T3

### Ejemplo 53

*N*-[2-(4-Etil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-4-isopropil-bencenosulfonamida, clorhidrato

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] 7.7 (s, 2H); 7.3 (d, 2H); 7.1 (d, 2H); 4.3 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 3.0 (m, 4H); 2.7 (m, 3H); 1.0 (t, 3H); 0.9 (d, 6H).

MS [m+1]: 390

### 10 Ejemplo 54

*N*-[2-((*S*)-4-Etil-3-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-4-isopropilbencenosulfonamida, clorhidrato

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] 10.7 (bs, 1H); 10.0 (s, 1 H); 8.1 (m, 2H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 4.6 (m, 2H); 3.4 (m, 4H); 3.2 (m, 1 H); 3.0 (m, 3H); 1.4 (m, 2H); 1.2 (m, 10H).

MS [m+1]: 404

### 20 Ejemplo 55

*N*-[2-((*S*)-4-Alil-3-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-4-isopropilbencenosulfonamida, clorhidrato

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] 11.0 (bs, 1 H); 10.0 (s, 1 H); 8.1 (s, 2H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 6.0 (m, 1H); 5.5 (m, 2H); 4.6 (m, 2H); 4.0 (m, 2H); 3.7 (m, 2H); 3.3 (m, 3H); 3.0 (m, 1 H); 1.4 (m, 2H); 1.2 (m, 7H).

MS [m+1]: 416

### 30 Ejemplo 56

4-Isopropil-*N*-[2-((*S*)-3-metil-4-propil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-bencenosulfonamida, clorhidrato

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] 10.6 (bs, 1H); 10.0 (s, 1H); 8.1 (m, 2H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 4.5 (m, 2H); 3.5 (m, 2H); 3.3 (m, 3H); 3.0 (m, 3H); 1.7 (m, 2H); 1.4 (m, 2H); 1.2 (m, 7H); 0.9 (t, 3H).

MS [m+1]: 418

### Ejemplo 57

40 4-Etil-*N*-[2-((*S*)-3-metil-4-propil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-bencenosulfonamida, clorhidrato

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] 10.8 (bs, 1 H); 10.0 (s, 1H); 8.1 (m, 2H); 7.6 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 4.5 (m, 2H); 3.5 (m, 2H); 3.3 (m, 3H); 3.0 (m, 2H); 2.7 (m, 2H); 1.7 (m, 2H); 1.4 (m, 2H); 1.2 (m, 4H); 0.9 (t, 3H).

MS [m+1]: 404

### Ejemplo 58

50 *N*-[2-((*S*)-3-Metil-4-propil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-4-vinilbencenosulfonamida, clorhidrato

55  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] 10.7 (bs, 1H); 10.0 (s, 1H); 8.1 (d, 2H); 7.7 (m, 4H); 6.8 (dd, 1 H); 6.0 (d, 1 H); 5.5 (d, 1 H); 4.5 (m, 2H); 3.5 (m, 2H); 3.3 (m, 3H); 3.0 (m, 2H); 1.7 (m, 2H); 1.4 (m, 2H); 1.2 (m, 1 H); 0.9 (t, 3H).

MS [m+1]: 402

### 60 Ejemplo 59

Éster de 6-(4-alil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilo de ácido 4-Isopropil-bencenosulfónico

59.1 éster de 6-cloro-piridin-3-ilo de ácido 4-Isopropil-bencenosulfónico

65 Un frasco de reacción que contiene 500 mg de 6-cloropiridin-3-ol (3.86 mmol) y 844 mg de cloruro de 4-isopropil-bencenosulfonilo (0.20 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se hace fluir con  $\text{N}_2$ . Se agregan 1.6 ml de trietilamina

## ES 2 303 065 T3

y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2h. Por lo cual se obtiene éster de 6-cloro-piridin-3-ilo de ácido 4-isopropil-bencenosulfónico en 98% de rendimiento.

MS [m+1]: 312

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 8.1 (d, 1 H); 7.8 (d, 2H); 7.6 (m, 4H); 3.0 (m, 1 H); 1.2 (d, 6H).

### 59.2 Éster de 6-(4-alil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilo de ácido 4-Isopropil-bencenosulfónico

Un frasco que contiene 45 mg de acetato de paladio(II) (0.2 mmol), 126 mg de BINAP (0.20 mmol) y 0.233 mg de terc-butilato de sodio en tolueno seco (15 ml) se hace fluir con nitrógeno se agregan 1.275 g de 1-alilpiperazin (10 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 50°C. 630 mg de éster de 6-cloro-piridin-3-ilo de ácido 4-isopropil-bencenosulfónico (2.0 mmol) se disuelven en tolueno y la solución se agrega lentamente durante un periodo de 10 minutos en la mezcla de reacción con agitación. La mezcla se calienta a reflujo con con agitación durante 7h. Por lo cual se obtiene éster de 6-(4-alil-piperazin-1-il)-piridin-3-il de ácido 4-isopropil-bencenosulfónico en 21% de rendimiento.

MS [m+1]: 402

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 7.8 (d, 2H); 7.7 (d, 1H); 7.6 (d, 2H); 7.2 (dd, 1 H); 6.8 (d, 1 H); 5.8 (m, 1 H); 5.2 (m, 2H); 3.5 (m, 4H); 3.0 (m, 3H); 2.5 (m, 4H); 1.2 (d, 6H).

### Ejemplo 60

#### Éster de 6-(4-propil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilo de ácido 4-isopropil-bencenosulfónico, clorhidrato

En un frasco de reacción 5 mg de paladio en carbón vegetal se agregan a 50 mg de éster de 6-(4-alil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilo de ácido 4-isopropilbencenosulfónico del Ejemplo 59(0.12 mmol) en acetato de etilo seco (5 ml). La atmósfera luego se carga con gas de hidrógeno y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Por lo cual se obtiene, éster de 6-(4-propil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilo de ácido 4-isopropil-bencenosulfónico en 58% de rendimiento. El compuesto se convierte en su sal de clorhidrato por adición de HCl en éter.

MS [m+1]: 404

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 11.0 (bs, 1H); 7.8 (m, 3 H); 7.6 (d, 2 H); 7.3 (dd, 1 H); 6.9 (d, 1 H); 4.3 (d, 2H); 3.5 (d, 2H); 3.3 (dd, 2H); 3.0 (m, 5H); 1.7 (m, 2H); 1.3 (d, 6H); 0.9 (t, 3H).

### Ejemplos de formas de administración galénica

#### A) Comprimidos

Los comprimidos de la siguiente composición se presionan en una prensa para comprimidos en la forma habitual:

- 40 mg de la sustancia del Ejemplo 2
- 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 la dispersión fina submicroscópicamente)
- 6.75 mg de almidón de papa (como un 6% de pasta)

#### B) comprimidos recubiertos de azúcar

- 20 mg de la sustancia del Ejemplo 2
- 60 mg de la composición núcleo
- 70 mg de composición la sacarificación

La composición núcleo consiste de 9 partes de almidón de maíz, 3 partes de lactosa y 1 parte de 60:40 copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo. La composición de sacarificación que consiste de 5 partes de caña de azúcar, 2 partes de almidón de maíz, 2 partes de carbonato de calcio y 1 parte de talco. Los comprimidos recubiertos de azúcar que han sido preparados en esta ruta se proporcionan posteriormente con un recubrimiento resistente al jugo gástrico.

## ES 2 303 065 T3

Investigaciones biológicas - estudios de unión de receptor:

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

5 *Receptor de dopamina D<sub>3</sub>:*

La mezcla de ensayo (0.250 ml) se compone de membranas derivadas de células -10<sup>6</sup> HEK-293 que poseen estabilidad expresada en receptores de dopamina D<sub>3</sub> humana, 0.1 nM [<sup>125</sup>I]-yodosulprida y amortiguador de incubación (unión total) o, en adición, la sustancia de prueba (curva de inhibición) o 1 μM de espiperona (unión no específica). Cada mezcla de ensayo se corre en triplicado.

10 El amortiguador de incubación contiene 50 mM de tris, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de CaCl<sub>2</sub>, 2 mM de MgCl<sub>2</sub> y 0.1% de albúmina de suero bovina, 10 μM de quinolona y 0.1% de ácido ascórbico (preparada diariamente fresca). El amortiguador se ajusta a pH 7.4 con HCl.

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

La mezcla de ensayo (1 ml) se compone de membranas de células de 10<sup>6</sup> HEK-293 que poseen estabilidad expresada en receptores de dopamina D<sub>2L</sub> humana (isoforma grande) y 0.01 nM de [<sup>125</sup>I] yodoespiperona y amortiguador de incubación (unión total) o, en adición, la sustancia de prueba (curva de inhibición) o 1 μM de haloperidol (unión no específica). Cada mezcla de ensayo se corre en triplicado.

20 El amortiguador de incubación que contiene 50 mM de tris, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de CaCl<sub>2</sub>, 2 mM de MgCl<sub>2</sub> y 0.1% de albúmina de suero bovina. El amortiguador se ajusta a pH 7.4 con HCl.

25 *Medición y análisis:*

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

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

40 En estas pruebas, los compuestos de acuerdo con la invención exhiben muy buenas afinidades para el receptor D<sub>3</sub> (< 100 nM, frecuentemente < 50 nM) y se une selectivamente el receptor D<sub>3</sub>. Los resultados de las pruebas de unión se dan en la Tabla 1.

TABLA 1

Ejemplo	K <sub>i</sub> (D <sub>3</sub> )[nM]	Selectividad vs. D <sub>2L</sub> *
1	3.0	232
2	5.5	25
3	5.9	15
5	11.4	108
6	9.7	169
7	11.4	68
10	7.5	93
11	6.2	77
13	3.6	131
13a	2.7	96
14	2.5	81
14a	1.5	184
16	3.8	131
17	8.2	148
19	36.9	91
22	21.9	22

ES 2 303 065 T3

24	25.0	47
27	21.4	55
28	25.3	67
29	16.9	31
30	11.1	17
31	14.0	96
32	17.0	74
34	9.6	73
35	26.6	51
36	5.4	50
37	2.7	86
38	17.2	22
39	34.6	30
42	5.3	33
43	1.1	80
44	1.4	41
45	1.4	24
46	7.1	50
47	6.1	118
48	0.8	21
49	0.4	19
50	9.9	57
51	3.1	101
52	14.2	63
53	8.8	149
54	2.3	84
55	2.9	159
56	1.6	399
57	7.3	234
58	6.2	254
59	16.2	75
60	17.4	47
* $K_i(D_3)/K_i(D_{2L})$		

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

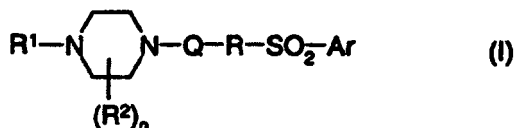
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto N-[(piperazinil)hetaril]arilsulfonamida de la fórmula general I



en el que

R es oxígeno, un grupo N-R<sup>3</sup> o un grupo CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>;

Q es un radical aromático de 6 miembros, bivalente que posee 1 o 2 átomos de N como miembros en el anillo y que opcionalmente llevan uno o dos sustituyentes R<sup>a</sup> que es/son seleccionados, independientemente uno del otro, de halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, COR<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

Ar es fenilo o un radical heteroaromático de 6 miembros que posee 1 o 2 átomos de N como miembros en el anillo y que lleva uno o dos sustituyentes R<sup>b</sup>, que es/son seleccionados de halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, COR<sup>5</sup>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, esto también es posible para los dos radicales R<sup>b</sup> que se unen a átomos de C adyacentes de Ar estar junto a alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

n es 0, 1 o 2;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> o alquino C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o, junto con R<sup>1</sup>, es alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> o, en el caso de n = 2, los dos radicales R<sup>2</sup> pueden juntos ser alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> son, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo o bencilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo o bencilo; y

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son cada uno independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o junto con el nitrógeno al cual ellos se unen forman un heterociclo de 3-, 4-, 5- o 6-miembros saturado, que adicionalmente puede comprender un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno adicional como un miembro del anillo y que puede llevar 1, 2, 3 o 4 grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

en el cual R es oxígeno, un grupo N-R<sup>3</sup> o un grupo CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>; Q es un

los N-óxidos de estos y las sales de adición ácida toleradas fisiológicamente de estos compuestos;

con la excepción de los compuestos: 4-metil-N-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]bencenosulfonamida y 4-cloro-N-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]bencenosulfonamida.

2. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R es N-R<sup>3</sup> con R<sup>3</sup> siendo H o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo.

3. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 2, en donde

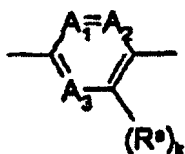
Q es un radical heteroaromático de 8 miembros, bivalente que posee 1 o 2 átomos de N como miembros en el anillo y que opcionalmente lleva uno o dos sustituyentes R<sup>a</sup> que es/son seleccionados, independientemente uno del otro, de halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, COR<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y

Ar es fenilo o un radical heteroaromático de 6 miembros que posee 1 o 2 átomos de N como miembros en el anillo y que lleva uno o dos sustituyentes R<sup>b</sup>, que es/son seleccionados de halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, COR<sup>5</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, esto

también es posible para los dos radicales R<sup>b</sup> que se unen a átomos de C adyacentes de Ar estar junto a alquileo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>.

4. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que el anillo piperazina se une al radical heteroaromático Q en la posición para en relación al grupo R-SO<sub>2</sub>Ar.

5. El compuesto como se reivindica en una de las reivindicaciones precedentes, en el que Q es un radical de la fórmula

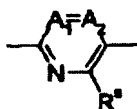


en el que A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> son, independientemente uno del otro, N o CH, uno o dos de las variables A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> pueden también ser C-R<sup>a</sup>, k = 0 o 1/y R<sup>a</sup> se selecciona de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, con A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> no son simultáneamente N o simultáneamente se selecciona de CH y C-R<sup>a</sup>.

6. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 5, en el que A<sub>3</sub> es nitrógeno, A<sub>2</sub> es CH y A<sub>1</sub> es N o CH y en donde el radical piperazina se localiza en la posición 2.

7. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 6, en el que Q es piridin-2,5-diilo que lleva el radical piperazina en la posición 2.

8. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que Q es un radical de la fórmula



en el que A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> son, independientemente uno del otro, N o CH y R<sup>a</sup> se selecciona de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NH<sub>2</sub>, NHF<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

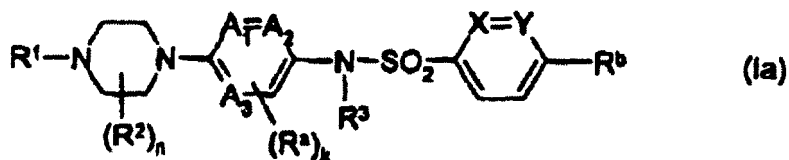
9. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 8, en el que A<sub>1</sub> es N o CH y A<sub>2</sub> es CH y en donde el radical piperazina se localiza en la posición 2.

10. El compuesto como se reivindica en una de las reivindicaciones precedentes, en el que el radical Ar lleva un sustituyente R<sup>b</sup> en la posición para y, en donde un sustituyente R<sup>b</sup> adicional, apropiado en la posición meta o en la posición orto, en cada caso con base en el sitio de unión del grupo sulfonamida.

11. El compuesto como se reivindica en una de las reivindicaciones precedentes, en el que Ar es fenilo o piridilo, cuyos radicales poseen uno o 2 sustituyentes R<sup>b</sup>.

12. El compuesto como se reivindica en una de las reivindicaciones precedentes, en el cual R<sup>1</sup> es diferente de hidrógeno y metilo.

13. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 de la fórmula general Ia



en el cual n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> tienen los significados dados en la reivindicación 1 y en el que cualquiera A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> son, independientemente uno del otro, N o CH y uno o dos de las variables A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> también puede ser C-R<sup>a</sup>, con A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> y A<sub>3</sub> no son simultáneamente N o simultáneamente se selecciona de CH y C-R<sup>a</sup>, X y Y se seleccionan de CH, C-R<sup>b</sup> y N, en el cual R<sup>b</sup> es halógeno, metilo, CN, difluorometilo o trifluorometilo, con X y Y no son simultáneamente N o son simultáneamente C-R<sup>b</sup>, y k es 0 o 1.

ES 2 303 065 T3

14. El compuesto de la fórmula Ia como se reivindica en la reivindicación 13, en el que  $k = 0$ , con  $A_1, A_2$  y  $A_3$  es, independientemente uno del otro, N o CH y  $A_1, A_2$  y  $A_3$  no son simultáneamente N o son simultáneamente CH.

15. El compuesto de la fórmula Ia como se reivindica en la reivindicación 14, en el que  $A_1$  es CH o N,  $A_2$  es CH y  $A_3$  es N.

16. El compuesto de la fórmula Ia como se reivindica en la reivindicación 13, en el que  $k$  es 1,  $A_1$  es CH o N,  $A_2$  es CH y  $A_3$  es N, y  $R^a$  se selecciona de alcoxi  $C_1-C_4$ ,  $NHR^6$ ,  $NR^6R^7$  y haloalcoxi  $C_1-C_4$  y  $R^a$  se une al átomo de carbono adyacente a  $A_3$ .

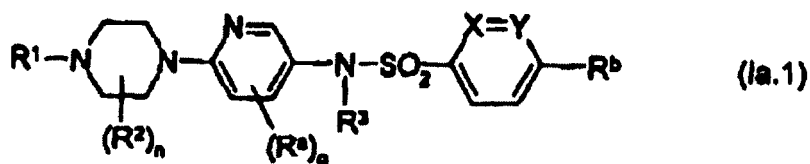
17. El compuesto de la fórmula Ia como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en el que  $n$  es 0 o 1 y, en el caso de  $n = 1$ ,  $R^2$  se une al átomo de C del anillo piperazina que está adyacente al grupo  $R^1-N$  y es un grupo metilo que tiene la configuración S.

18. El compuesto de la fórmula Ia como se reivindica en una de las reivindicaciones 13 a 17, en el que el radical Ar lleva un sustituyente  $R^b$  en la posición para y, en donde un sustituyente  $R^b$  adicional apropiado, en la posición meta o la posición orto, en cada caso con base en el sitio de unión del grupo sulfonamida.

19. El compuesto de la fórmula Ia como se reivindica en una de las reivindicaciones 13 a 18, en el que Ar es fenilo o piridilo, cuyos radicales poseen uno o 2 sustituyentes  $R^b$ .

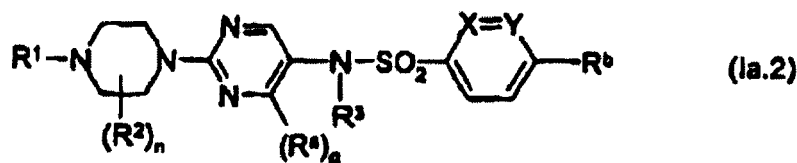
20. El compuesto de la fórmula Ia como se reivindica en una de las reivindicaciones 13 a 19, en el cual  $R^1$  es diferente de hidrógeno y metilo.

21. El compuesto de la fórmula Ia como se reivindica en una de las reivindicaciones 13 a 20 de la fórmula general Ia.1



en el cual  $n, X, Y, R^1, R^2, R^3, R^a$  y  $R^b$  tienen los significados dados en la reivindicación 13 y  $q$  es 0, 1 o 2.

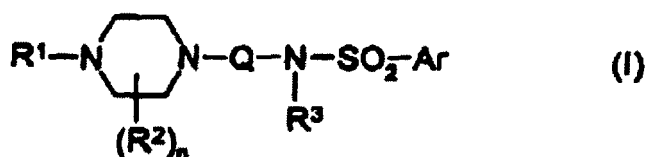
22. El compuesto de la fórmula Ia como se reivindica en una de las reivindicaciones 13 a 20 de la fórmula general Ia.2



en el cual  $n, X, Y, R^1, R^2, R^3, R^a$  y  $R^b$  tienen los significados dados en la reivindicación 13 y  $q$  es 0 o 1.

23. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto N-[(piperazini)hetaril]arilsulfonamida como se reivindica en una de las reivindicaciones 1 a 22 y/o por lo menos una sal de adición ácida tolerada fisiológicamente de I y/o un N-óxido de I, junto con portadores fisiológicamente aceptables y/o sustancias auxiliares apropiados.

24. El uso de por lo menos un compuesto N-[(piperazini)hetaril]arilsulfonamida de la fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-22



de los N-óxidos de estos y de las sales de adición ácida toleradas fisiológicamente de estos para producir una composición farmacéutica para tratar enfermedades que responden a influencia por antagonistas de receptor de dopamina  $D_3$  o agonistas de dopamina  $D_3$ .

## ES 2 303 065 T3

25. El uso como se reivindica en la reivindicación 24 para tratar enfermedades del sistema nervioso central.

26. El uso como se reivindica en la reivindicación 24 para tratar alteraciones de función de riñón.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65