

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 779**

51 Int. Cl.:

C07D 241/04 (2006.01)
C07D 317/06 (2006.01)
C07D 295/096 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2010 E 10719748 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 2432769**

54 Título: **Compuestos de N-fenil-(piperazinil u homopiperazinil)-bencensulfonamida o bencensulfonil-fenil-(piperazina u homopiperazina) adecuados para tratar trastornos que responden a la modulación del receptor de serotonina 5-HT₆**

30 Prioridad:

30.04.2009 US 174054 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.05.2015

73 Titular/es:

ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG (50.0%)
Max-Planck-Ring 2a
65205 Wiesbaden, DE y
ABBVIE INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

HAUPT, ANDREAS;
POHLKI, FRAUKE;
DRESCHER, KARLA;
WICKE, KARSTEN;
UNGER, LILIANE;
RELO, ANA-LUCIA;
BESPALOV, ANTON;
VOGG, BARBARA;
BACKFISCH, GISELA;
DELZER, JUERGEN;
ZHANG, MIN y
LAO, YANBIN

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

ES 2 536 779 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de N-fenil-(piperazinil u homopiperazinil)-bencensulfonamida o bencensulfonil-fenil-(piperazina u homopiperazina) adecuados para tratar trastornos que responden a la modulación del receptor de serotonina 5-HT₆

Antecedentes de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos de N-fenil-(piperazinil u homopiperazinil)-bencensulfonamida o bencensulfonil-fenil-(piperazina u homopiperazina), con composiciones farmacéuticas que contienen a los mismos y su uso en terapias. Los compuestos tienen propiedades terapéuticas valiosas y son apropiados, en particular, para tratar enfermedades que responden a la modulación del receptor de serotonina 5-HT₆.

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), una monoamina neurotransmisora y una hormona local, se forma por hidroxilación y descarboxilación del triptófano. La mayor concentración de serotonina se halla en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal, y el resto está presente predominantemente en las plaquetas y en el sistema nervioso central (SNC). La 5-HT está implicada en una gran cantidad de vías fisiológicas y fisiopatológicas. En la periferia, contrae numerosos músculos lisos e induce la vasodilatación dependiente del endotelio. En el SNC, se cree que participa en un amplio rango de funciones, incluyendo el control del apetito, el humor, la ansiedad, las alucinaciones, el sueño, los vómitos y la percepción del dolor.

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

Los receptores 5-HT₆ humanos están unidos positivamente a la adenilato ciclasa. Están distribuidos por todas las regiones límbica, estriada y cortical del cerebro y presentan una afinidad elevada por los antipsicóticos.

Se espera que la modulación del receptor 5-HT₆ por sustancias apropiadas mejore determinados trastornos, incluyendo disfunciones cognitivas, tales como déficit de la memoria, cognición y aprendizaje, asociados en particular con el mal de Alzheimer, la declinación cognitiva relacionada con la edad y el deterioro cognitivo leve, el trastorno de déficit de atención/síndrome de hiperactividad, trastornos de la personalidad, tal como esquizofrenia en particular, déficits cognitivos relacionados con la esquizofrenia, trastornos afectivos, tal como la depresión, ansiedad y los trastornos obsesivos compulsivos, trastornos del movimiento o motores, tales como el mal de Parkinson y epilepsia, migraña, trastornos del sueño (incluyendo alteraciones del ritmo circadiano), trastornos de la alimentación, tales como anorexia y bulimia, determinados trastornos gastrointestinales, tales como el síndrome del intestino irritable, las enfermedades asociadas con la neurodegeneración, tales como apoplejía, traumatismo espinal o cefálico, y lesiones cefálicas, tales como hidrocefalia, enfermedades de adicción y obesidad (véase, por ejemplo, A. Meneses, *Drug News Perspect* 14(7) (2001) páginas 396-400 y la bibliografía citada en la misma; *J. Pharmacol. Sci.*, Vol. 101 (Suplemento 1), 2006, página 124. En estudios preclínicos y clínicos, se ha encontrado que los moduladores del receptor 5HT₆, tales como PRX-07034 (Epix Pharmaceuticals) son de particular utilidad en el tratamiento de disfunciones cognitivas, en particular en asociación con el mal de Alzheimer o esquizofrenia o en el tratamiento de obesidad (véase, por ejemplo, <http://www.epixpharma.com/products/prx-07034.asp>).

En los documentos WO 98/027081, WO 99/02502, WO 00/12623, WO 00/12073, US 2003/0069233, WO 02/08179, WO 02/92585, WO 2006/010629 se describen determinados compuestos bencensulfonamida que tienen actividad antagonista del receptor 5HT₆ y sugieren el uso de estos compuestos para el tratamiento de trastornos clínicos que son susceptibles al tratamiento con antagonistas del receptor 5HT₆, tales como determinados trastornos del SNC, abuso de drogas, ADHD, obesidad y diabetes tipo II. En los documentos WO 2004/080986 y WO 03/014097 se describen determinados compuestos diarilsulfona, sugiriendo el uso de estos compuestos para el tratamiento de trastornos clínicos que son susceptibles al tratamiento con antagonistas del receptor 5HT₆, tales como determinados trastornos del SNC, abuso de drogas, ADHD, obesidad y diabetes tipo II. WO 2008087123 sugiere el uso de compuestos con actividad antagonista del receptor 5HT₆ para prevenir recaídas de una adicción.

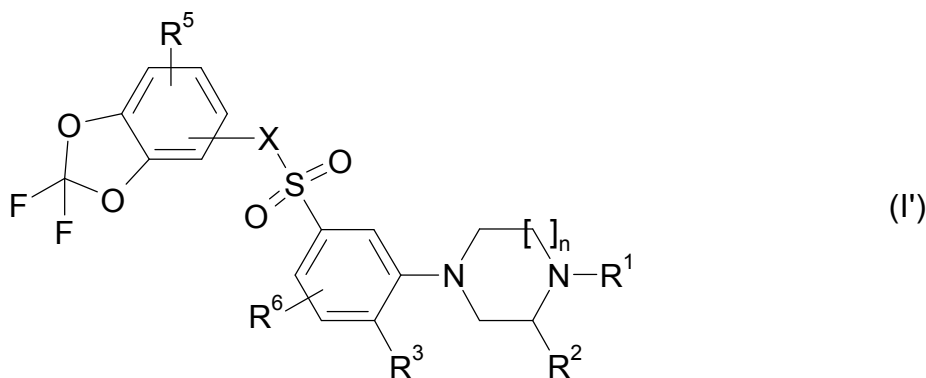
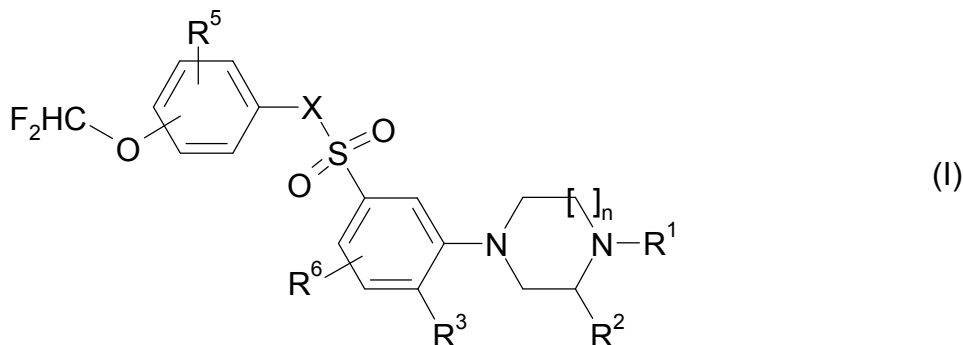
Sin embargo, aún persiste la necesidad de proveer compuestos con gran afinidad por el receptor 5-HT₆ y una selectividad elevada por dicho receptor. En particular, los compuestos deben tener una baja afinidad por receptores adrenérgicos, como por ejemplo el receptor α_1 -adrenérgico, receptores de histamina, como por ejemplo el receptor H₁, y receptores dopaminérgicos, como por ejemplo el receptor D₂, para evitar o reducir considerablemente los efectos secundarios asociados con la modulación de dichos receptores, como por ejemplo hipotensión postural, taquicardia refleja, potenciación del efecto antihipertensivo de prazosina, terazosina, doxazosina y labetalol o mareos asociados con el bloqueo del receptor α_1 -adrenérgico, aumento de peso, sedación, somnolencia o potenciación de drogas depresoras del sistema nervioso central asociadas con el bloqueo del receptor H₁, o trastornos de movimiento extrapiramidal, como por ejemplo distonía, mal de Parkinson, acatisia, disquinesia tardía o síndrome del conejo, o efectos endócrinos, como por ejemplo elevación de la prolactina (galactorrea, ginecomastia, cambios menstruales, disfunción sexual masculina), asociados con el bloqueo del receptor D₂.

Un objetivo de la presente invención comprende proporcionar compuestos que tienen una gran afinidad por el receptor 5-HT₆. Otro objetivo de la presente invención comprende proporcionar compuestos que se unan selectivamente al receptor 5-HT₆.

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

Sumario de la invención

- 10 La presente invención hace referencia a N-fenil-(piperazinil o homopiperazinil)-bencensulfonamidas o bencensulfonil-fenil-(piperazinas u homopiperazinas) de la fórmula (I) o (I')



15 donde

- 20 X es un enlace o un grupo N-R⁴;
 R¹ es hidrógeno o metilo;
 R² es hidrógeno o metilo;
 R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ (por ejemplo metilo), flúor, alcoxi C₁-C₂ (por ejemplo metoxi) o alcoxi C₁-C₂ fluorado;
 25 R⁴ es hidrógeno alquilo C₁-C₄ (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo), cicloalquilo C₃-C₄, o -CH₂-cicloalquilo C₃-C₄ (por ejemplo ciclopropilmetilo);
 R⁵ es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₂ (por ejemplo metilo), alquilo C₁-C₂ fluorado, alcoxi C₁-C₂ (por ejemplo metoxi) o alcoxi C₁-C₂ fluorado;
 R⁶ es hidrógeno, flúor o cloro; y
 30 n es 1 o 2,

y sales de adición de ácidos fisiológicamente toleradas y N-óxidos de las mismas.

35 Dichos compuestos, es decir, las N-fenil-(piperazinil u homopiperazinil)-bencensulfonamidas o bencensulfonil-fenil-piperazinas u -homopiperazinas y las sales de adición de ácidos fisiológicamente toleradas y los N-óxidos de las mismas, exhiben hasta un grado sorprendente e inesperado, una gran afinidad de unión al receptor 5-HT₆ y por tanto son de utilidad como productos farmacéuticos.

La presente invención se relaciona además con los compuestos de la fórmula (I) o (I') para su uso en terapias.

- 40 La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o (I') y, opcionalmente, un vehículo y/o una sustancia auxiliar fisiológicamente aceptable.

En particular, dichos compuestos, es decir, las N-fenil-(piperazinil u homopiperazinil)-bencensulfonamidas o bencensulfonil-fenil-(piperazinas u homopiperazinas) y las sales de adición de ácidos fisiológicamente toleradas y los N-óxidos de las mismas, son moduladores del receptor 5-HT₆.

5 Así, la presente invención se relaciona además con los compuestos de la fórmula (I) o (I') para su uso en la modulación del receptor 5-HT₆.

La presente invención también se relaciona con el uso de los compuestos de la fórmula (I) o (I') en la elaboración de un medicamento para modular al receptor 5-HT₆ y con métodos correspondientes para modular a dicho receptor 5-HT₆.

Se sabe que los moduladores del receptor 5-HT₆ y en particular los antagonistas del receptor 5-HT₆ son de utilidad en el tratamiento de una variedad de trastornos.

15 La presente invención se relaciona además con los compuestos de la fórmula (I) o (I') para su uso en el tratamiento de dichos trastornos.

La presente invención también se relaciona con el uso de los compuestos de la fórmula (I) o (I') en la elaboración de un medicamento para tratar dichos trastornos y con métodos correspondientes para tratar dichos trastornos.

20 Descripción detallada de la invención

Los trastornos que son susceptibles al tratamiento con un compuesto de la fórmula (I) o (I') incluyen, por ejemplo, trastornos y enfermedades del sistema nervioso central, en particular disfunciones cognitivas, como por ejemplo déficit de memoria, cognición y aprendizaje, en particular asociados con el mal de Alzheimer, declinación cognitiva relacionada con la edad y deterioro cognitivo leve, síndrome de trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastornos de la personalidad, como por ejemplo esquizofrenia, en particular déficits cognitivos relacionados con la esquizofrenia, trastornos afectivos tales como trastornos de depresión, ansiedad y obsesivo compulsivo, trastornos del movimiento o motores tales como mal de Parkinson y epilepsia, migraña, trastornos del sueño (que incluyen perturbaciones del ritmo circadiano), trastornos de la alimentación, como por ejemplo anorexia y bulimia, determinados trastornos gastrointestinales tales como el síndrome de intestino irritable, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, como por ejemplo apoplejía, trauma de espina dorsal o cabeza y lesiones en la cabeza, incluidas hidrocefalia, adicción a drogas y obesidad.

35 Teniendo en cuenta que los compuestos de la fórmula (I) o (I') de una constitución dada pueden existir en disposiciones espaciales diferentes, por ejemplo, si poseen uno o más centros de asimetría, anillos polisustituidos o enlaces dobles, o como tautómeros diferentes; la invención también se relaciona con mezclas enantioméricas, en particular, racematos, mezclas diastereoméricas y mezclas tautoméricas, sin embargo, preferentemente se usan las respectivas formas esencialmente puras de enantiómeros (enantioméricamente puras), diastereómeros y tautómeros de los compuestos de la fórmula (I) o (I') y/o las sales y/o N-óxidos de los mismos.

La invención también se relaciona con las sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de la fórmula (I) o (I'), en especial las sales de adición de ácidos con ácidos fisiológicamente tolerados. Los ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados comprenden ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, los ácidos alquilsulfónicos C₁-C₄, tales como ácido metansulfónico, los ácidos sulfónicos aromáticos, tales como ácido bencensulfónico y ácido toluensulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido adípico y ácido benzoico. Otros ácidos que se pueden utilizar se describen en *Fortschritte der Arzneimittelforschung* [Advances in drug research], Volumen 10, páginas 224 y sig, Birkhäuser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966.

50 La invención también se relaciona con los N-óxidos de los compuestos de la fórmula (I) o (I'), siempre que dichos compuestos contengan un átomo de nitrógeno básico, tal como el átomo de nitrógeno de la porción piperazina.

Las porciones orgánicas mencionadas en las definiciones anteriores de las variables son – como el término halógeno – formas colectivas para listados individuales de los miembros individuales del grupo. El sufijo C_n-C_m indica en cada caso la cantidad posible de átomos de carbono en el grupo.

Según se utiliza en la presente, alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho grupo incluyen metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, 1-metilpropilo (= 2-butilo), 2-metilpropilo (= isobutilo) y 1,1-dimetiletilo (= *terc*-butilo).

Según se utiliza en la presente, alquilo C₁-C₂ fluorado es un grupo alquilo de cadena lineal con 1 o 2 átomos de carbono, donde al menos un átomo de hidrógeno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de hidrógeno, se reemplazan por flúor. Los ejemplos de dicho grupo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo y 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo.

Según se utiliza en la presente, alcoxi C₁-C₂ es un grupo alquilo de cadena lineal con 1 o 2 átomos de carbono que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, es decir, metoxi y etoxi.

5 Según se utiliza en la presente, alcoxi C₁-C₂ fluorado es un grupo alcoxi como se ha definido, donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de hidrógeno, se reemplazan por átomos de flúor. Los ejemplos de dicho grupo son fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi.

10 Según se utiliza en la presente, cicloalquilo C₃-C₄ es un radical cicloalifático con entre 3 y 4 átomos de carbono, es decir ciclopropilo y ciclobutilo.

15 Con respecto a la capacidad de los compuestos para modular el receptor 5-HT₆, las variables X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y n preferentemente tienen los siguientes significados, que, tomados juntos o en combinación, representan modalidades particulares de los compuestos de la fórmula (I) o (I').

X es un enlace o un grupo N-R⁴. Una primera modalidad preferida de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I o I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde X es un grupo N-R⁴.

20 R¹ es hidrógeno o metilo. Una segunda modalidad preferida de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I o I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde R¹ es hidrógeno. Otra modalidad de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I o I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde R¹ es metilo.

25 R² es hidrógeno o metilo. Una tercera modalidad preferida de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I o I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde R² es hidrógeno.

30 Otra modalidad de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I o I', donde R² es metilo. Si R² es metilo, el átomo de carbono que se une a R² crea un centro quiral. Por lo tanto, una modalidad específica de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I o I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde R² es metilo y donde el átomo de carbono que se une a R² tiene configuración S. Otra modalidad específica de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I o I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde R² es metilo y donde el átomo de carbono que se une a R² tiene configuración R.

35 Se prefieren igualmente las mezclas de compuestos de la presente invención, donde el átomo de carbono que porta R² tiene configuración S o configuración R, respectivamente. Estas mezclas pueden contener cantidades iguales o diferentes del compuesto I, o cantidades iguales o diferentes del compuesto I', respectivamente, que tiene configuración R con respecto a la porción CH-R² y del compuesto I o I' que tiene configuración S con respecto a CH-R².

40 La expresión "enantioméricamente puro" significa que la mezcla contiene el compuesto respectivo con un exceso enantiomérico de al menos 80 %, en particular al menos 90 % (ee).

45 R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ (por ejemplo metilo), flúor, alcoxi C₁-C₂ (por ejemplo metoxi) o alcoxi C₁-C₂ fluorado.

50 Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I o I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde R³ es metilo o metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular metilo o metoxi, y con preferencia máxima metilo. La invención también hace referencia a compuestos de la fórmula I o I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno.

55 R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo), cicloalquilo C₃-C₄ o cicloalquil C₃-C₄-CH₂- (por ejemplo ciclopropilmetilo).

Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I o I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilmetilo. Se da más preferencia a los compuestos de la presente invención, donde R⁴ es hidrógeno.

60 R⁵ es hidrógeno, flúor, alquilo C₁-C₂ (por ejemplo metilo), alquilo C₁-C₂ fluorado, alcoxi C₁-C₂ (por ejemplo metoxi) o alcoxi C₁-C₂ fluorado.

65 R⁵ preferentemente se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi, y más preferentemente entre hidrógeno, metoxi y difluorometoxi. Asimismo, se da preferencia a los compuestos de fórmula I o I', en donde R⁵ es cloro. En una modalidad particularmente preferida de la invención, R⁵ es hidrógeno. En otra modalidad particularmente preferida de la invención, R⁵ se selecciona entre

flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi y más preferentemente entre metilo, metoxi y difluorometoxi. Asimismo, se da mayor preferencia a los compuestos de fórmula I o I', en donde R⁵ es flúor. Asimismo, se da preferencia a los compuestos de fórmula I o I', en donde R⁵ es cloro.

5 R⁶ es hidrógeno, flúor o cloro, preferentemente hidrógeno o flúor. En una modalidad particularmente preferida de la invención, R⁶ es hidrógeno. En otra modalidad particular de la invención R⁶ es distinto de hidrógeno, en particular flúor. Si R⁶ es distinto de hidrógeno preferentemente se ubica en la posición 5 o 6 del anillo benceno.

10 Se da preferencia a aquellos compuestos de la fórmula I o I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde R³ es metilo o metoxi y R⁶ es hidrógeno, o R³ es metilo o metoxi y R⁶ es flúor ubicado en la posición 5 o 6 del anillo benceno, o R³ y R⁶ son ambos hidrógeno o R³ es hidrógeno y R⁶ es flúor ubicado en la posición 5 o 6 del anillo benceno.

15 De acuerdo con una modalidad particular adicional, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₂ (por ejemplo metilo) y alcoxi C₁-C₂ (por ejemplo metoxi), y R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo) o ciclopropilmetilo.

20 n es 1 o 2, formando así una porción piperazina u homopiperazina. Se prefiere que n sea 1, es decir, compuestos con una porción piperazina.

Una modalidad particularmente preferida de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde

25 R¹ es hidrógeno;
R² es hidrógeno;
R³ es metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular metilo o metoxi; y
R⁴ es hidrógeno.

30 Otra modalidad particularmente preferida Ib de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde

35 R¹ es hidrógeno;
R² es hidrógeno;
R³ es metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular metilo o metoxi; y
R⁴ es metilo.

Otra modalidad particularmente preferida Ic de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde

40 R¹ es metilo;
R² es hidrógeno;
R³ es metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular metilo o metoxi; y
R⁴ es hidrógeno.

45 Otra modalidad particularmente preferida Id de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde

50 R¹ es metilo;
R² es hidrógeno;
R³ es metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular metilo o metoxi; y
R⁴ es metilo.

Una modalidad particularmente preferida Ie de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde

55 R¹ es hidrógeno;
R² es hidrógeno;
R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y
R⁴ es hidrógeno.

60 Otra modalidad particularmente preferida If de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde

65 R¹ es hidrógeno;
R² es hidrógeno;
R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R⁴ es metilo.

Otra modalidad particularmente preferida Ig de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos,

5 donde

R¹ es metilo;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R⁴ es hidrógeno.

10

Otra modalidad particularmente preferida Ih de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I, a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos,

15 donde

R¹ es metilo;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R⁴ es metilo.

20

Entre los compuestos de las modalidades Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig y Ih, se da preferencia a aquellos donde los radicales R⁵ y R⁶ de la fórmula I son ambos hidrógeno.

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

25

Entre los compuestos de las modalidades Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig y Ih, se da preferencia asimismo a aquellos donde el radical R⁵ de la fórmula I es metoxi y donde el radical R⁶ de la fórmula I es hidrógeno.

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

30

Entre los compuestos de las modalidades Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig y Ih, se da preferencia asimismo a aquellos donde el radical R⁵ de la fórmula I es difluorometoxi y donde el radical R⁶ de la fórmula I es hidrógeno.

35

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

40

Entre los compuestos de las modalidades IKa, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig y Ih, se da preferencia asimismo a aquellos donde el radical R⁵ de la fórmula I es cloro y donde el radical R⁶ de la fórmula I es hidrógeno.

Entre los compuestos de las modalidades Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig y Ih, se da preferencia asimismo a aquellos donde el radical R⁵ de la fórmula I es fluor y donde el radical R⁶ de la fórmula I es hidrógeno.

45

Entre los compuestos de las modalidades Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig y Ih, se da preferencia asimismo a aquellos donde el radical R⁵ de la fórmula I es difluorometoxi y donde el radical R⁶ de la fórmula I es hidrógeno.

Una modalidad particularmente preferida Ia de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos,

50 donde

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular metilo o metoxi; y

R⁴ es hidrógeno.

55

Otra modalidad particularmente preferida Ib de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos,

60 donde

R¹ es hidrógeno;

R² es metilo;

R³ es metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular metilo o metoxi; y

R⁴ es hidrógeno.

65

Otra modalidad particularmente preferida Ic de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos,

donde

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular metilo o metoxi; y

R⁴ es metilo.

5

Otra modalidad particularmente preferida l'd de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos,

donde

R¹ es hidrógeno;

R² es metilo;

R³ es metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular metilo o metoxi; y

R⁴ es metilo.

10

Una modalidad particularmente preferida l'e de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos,

donde

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R⁴ es hidrógeno.

20

Otra modalidad particularmente preferida l'f de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos,

donde

R¹ es hidrógeno;

R² es metilo;

R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R⁴ es hidrógeno.

25

Otra modalidad particularmente preferida l'g de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos,

donde

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R⁴ es metilo.

35

Otra modalidad particularmente preferida l'h de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos,

donde

R¹ es hidrógeno;

R² es metilo;

R³ es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R⁴ es metilo.

40

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

50

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

Entre los compuestos de la fórmula I, en particular entre los compuestos de las modalidades la, lb, lc, ld, le, lf, lg y lh, se da preferencia particular a aquellos donde el radical OCHF₂- se ubica en el anillo benceno en posición meta con respecto a X. Entre estos compuestos, se da preferencia particular a aquellos compuestos de la fórmula I donde R⁵ es hidrógeno. Entre estos compuestos, de la misma manera se da preferencia a aquellos compuestos de la fórmula I donde R⁵ es distinto de hidrógeno y en particular se selecciona entre flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi y más preferentemente entre metilo, metoxi y difluorometoxi, y se ubica en posición para con respecto a X, o en posición para con respecto al radical OCHF₂-.

60

Entre los compuestos de la fórmula I, en particular entre los compuestos de las modalidades la, lb, lc, ld, le, lf, lg y lh, se da preferencia asimismo a aquellos donde el radical OCHF₂- se ubica en el anillo benceno en posición orto con respecto a X. Entre estos compuestos, se da preferencia particular a aquellos compuestos de la fórmula I donde R⁵ es hidrógeno. Entre estos compuestos, de la misma manera se da preferencia a aquellos compuestos de la fórmula I donde R⁵ es distinto de hidrógeno y en particular se selecciona entre flúor, cloro, metilo, trifluorometilo,

65

metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi, y más preferentemente entre metilo, metoxi y difluorometoxi, y se ubica en posición para con respecto a X, o en posición para con respecto al radical OCHF_2 -.

5 Entre los compuestos de la fórmula I, en particular entre los compuestos de las modalidades Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig y Ih, se da preferencia asimismo a aquellos donde el radical OCHF_2 - se ubica en el anillo benceno en posición para con respecto a X. Entre estos compuestos, se da preferencia particular a aquellos compuestos de la fórmula I donde R^5 es hidrógeno. Entre estos compuestos, de la misma manera se da preferencia a aquellos compuestos de la fórmula I donde R^5 es distinto de hidrógeno y en particular se selecciona entre flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi y más preferentemente entre metilo, metoxi y difluorometoxi, y se ubica en la posición meta con respecto a X.

15 Entre los compuestos de la fórmula I', en particular entre los compuestos de las modalidades I'a, I'b, I'c, I'd, I'e, I'f y I'g, se da preferencia particular a aquellos donde X está unido al anillo benceno en posición α con respecto al anillo 1,3-dioxol. Entre estos compuestos, se da preferencia particular a aquellos compuestos de la fórmula I donde R^5 es hidrógeno.

20 Entre los compuestos de la fórmula I', en particular entre los compuestos de las modalidades I'a, I'b, I'c, I'd, I'e, I'f y I'g, se da preferencia particular a aquellos donde X está unido al anillo benceno en posición β con respecto al anillo 1,3-dioxol. Entre estos compuestos, se da preferencia particular a aquellos compuestos de la fórmula I donde R^5 es hidrógeno.

Una modalidad particularmente preferida de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I o I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde

25 X es un enlace o un grupo N-R^4 ;
 R^1 es hidrógeno o metilo;
 R^2 es hidrógeno o metilo, en particular hidrógeno;
 R^3 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, flúor, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$ fluorado, preferentemente hidrógeno, metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular hidrógeno, metilo o metoxi;
 30 R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilmetilo;
 R^5 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi y más preferentemente hidrógeno, metilo o metoxi;
 R^6 es hidrógeno o flúor, que está ubicado en posición 5 o 6 del anillo benceno; y
 n es 1 o 2.

35 Otra modalidad particularmente preferida de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I o I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde

40 X es un enlace o un grupo N-R^4 ;
 R^1 es hidrógeno o metilo, preferentemente hidrógeno;
 R^2 es hidrógeno;
 R^3 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$, preferentemente hidrógeno, metilo o metoxi, en particular metilo o metoxi;
 R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilmetilo, preferentemente hidrógeno;
 45 R^5 es hidrógeno, cloro, flúor, difluorometoxi, metilo o metoxi, preferentemente hidrógeno, metilo o metoxi, preferentemente hidrógeno;
 R^6 es hidrógeno; y
 n es 1 o 2, preferentemente 1.

50 Otra modalidad particularmente preferida de la invención hace referencia a compuestos de la fórmula I o I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde

55 X es un grupo N-R^4 ;
 R^1 es hidrógeno;
 R^2 es hidrógeno;
 R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$, preferentemente metilo o metoxi;
 R^4 es hidrógeno;
 R^5 es hidrógeno;
 R^6 es hidrógeno; y
 60 n es 1.

Otra modalidad particularmente preferida de la hace referencia a compuestos de la fórmula I o I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde

65 X es un grupo N-R^4 ;
 R^1 es hidrógeno;

- 5 R^2 es hidrógeno;
 R^3 es alquilo C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2 , preferentemente metilo o metoxi;
 R^4 es hidrógeno;
 R^5 es cloro;
 R^6 es hidrógeno; y
n es 1.

Otra modalidad particularmente preferida de la hace referencia a compuestos de la fórmula I o I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde

- 10 X es un grupo $N-R^4$;
 R^1 es hidrógeno;
 R^2 es hidrógeno;
 R^3 es alquilo C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2 , preferentemente metilo o metoxi;
15 R^4 es hidrógeno;
 R^5 es flúor;
 R^6 es hidrógeno; y
n es 1.

20 Otra modalidad particularmente preferida de la hace referencia a compuestos de la fórmula I o I', a sus sales farmacológicamente toleradas y a los N-óxidos de los mismos, donde

- 25 X es un grupo $N-R^4$;
 R^1 es hidrógeno;
 R^2 es hidrógeno;
 R^3 es alquilo C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2 , preferentemente metilo o metoxi;
 R^4 es hidrógeno;
 R^5 es difluorometoxi;
 R^6 es hidrógeno; y
30 n es 1.

35 Son ejemplos de compuestos de acuerdo con la presente invención los compuestos de la fórmula I, sus sales farmacéuticamente toleradas y los N-óxidos de los mismos, donde R^6 es hidrógeno, y los significados de X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 y la posición de R^5 y de la porción $OCHF_2$ - en el anillo benceno se indican en la siguiente tabla A:

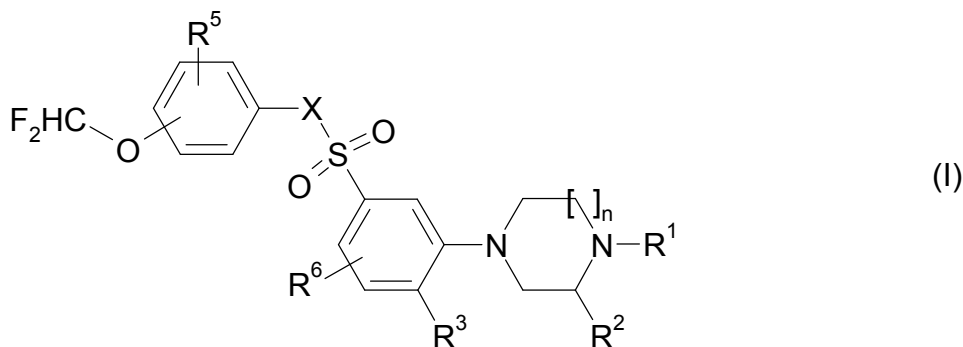


Tabla A

Nº.	n	R^1	R^2	R^3	X	$OCHF_2^*$	R^5
1.	1	H	H	OCH_3	NH	orto	H
2.	1	H	H	OCH_3	NH	meta	H
3.	1	H	H	OCH_3	NH	para	H
4.	1	H	H	OCH_3	NH	orto	CH_3 (para a NH)
5.	1	H	H	OCH_3	NH	orto	CH_3 (para a $OCHF_2$)
6.	1	H	H	OCH_3	NH	meta	OCH_3 (para a NH)
7.	1	H	H	OCH_3	NH	meta	OCH_3 (para a $OCHF_2$)
8.	1	H	H	OCH_3	NH	meta	CH_3 (para a NH)
9.	1	H	H	OCH_3	NH	orto	Cl (para a NH)
10.	1	H	H	OCH_3	NH	orto	Cl (para a $OCHF_2$)
11.	1	H	H	OCH_3	NH	orto	F (para a NH)
12.	1	H	H	OCH_3	NH	orto	F (para a $OCHF_2$)
13.	1	H	H	OCH_3	NH	meta	$OCHF_2$ (para a NH)
14.	1	CH_3	H	OCH_3	NH	orto	H

ES 2 536 779 T3

Nº.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
15.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	H
16.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	para	H
17.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
18.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
19.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
20.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
21.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
22.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	orto	Cl (para a NH)
23.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
24.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	orto	F (para a NH)
25.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
26.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
27.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	H
28.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	H
29.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	para	H
30.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
31.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
32.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
33.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
34.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
35.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
36.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
37.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	F (para a X)
38.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
39.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
40.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	H
41.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	H
42.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	para	H
43.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a NH)
44.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
45.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a NH)
46.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
47.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a NH)
48.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
49.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
50.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	F (para a X)
51.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
52.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
53.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	H
54.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	H
55.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	para	H
56.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
57.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
58.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
59.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
60.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
61.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	H
62.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	H
63.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	para	H
64.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
65.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
66.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
67.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
68.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
69.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
70.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
71.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
72.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
73.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
74.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
75.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
76.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)

ES 2 536 779 T3

Nº.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
77.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
78.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
79.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
80.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
81.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
82.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
83.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
84.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
85.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
86.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
87.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
88.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
89.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
90.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
91.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
92.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
93.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
94.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
95.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
96.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
97.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
98.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
99.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
100.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
101.	1	H	H	OCH ₃	enlace	orto	H
102.	1	H	H	OCH ₃	enlace	meta	H
103.	1	H	H	OCH ₃	enlace	para	H
104.	1	H	H	OCH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
105.	1	H	H	OCH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
106.	1	H	H	OCH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
107.	1	H	H	OCH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
108.	1	H	H	OCH ₃	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
109.	1	CH ₃	H	OCH ₃	enlace	orto	H
110.	1	CH ₃	H	OCH ₃	enlace	meta	H
111.	1	CH ₃	H	OCH ₃	enlace	para	H
112.	1	CH ₃	H	OCH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
113.	1	CH ₃	H	OCH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
114.	1	CH ₃	H	OCH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
115.	1	CH ₃	H	OCH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
116.	1	CH ₃	H	OCH ₃	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
117.	2	H	H	OCH ₃	NH	orto	H
118.	2	H	H	OCH ₃	NH	meta	H
119.	2	H	H	OCH ₃	NH	para	H
120.	2	H	H	OCH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
121.	2	H	H	OCH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
122.	2	H	H	OCH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
123.	2	H	H	OCH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
124.	2	H	H	OCH ₃	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
125.	2	H	H	OCH ₃	NH	orto	Cl (para a NH)
126.	2	H	H	OCH ₃	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
127.	2	H	H	OCH ₃	NH	orto	F (para a NH)
128.	2	H	H	OCH ₃	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
129.	2	H	H	OCH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
130.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	orto	H
131.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	H
132.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	para	H
133.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
134.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
135.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
136.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
137.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
138.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	orto	Cl (para a NH)

ES 2 536 779 T3

N°.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
139.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
140.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	orto	F (para a NH)
141.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
142.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
143.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	H
144.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	H
145.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	para	H
146.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
147.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
148.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
149.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
150.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
151.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
152.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
153.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	F (para a X)
154.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
155.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
156.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	H
157.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	H
158.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	para	H
159.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
160.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
161.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
162.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
163.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
164.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
165.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
166.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	F (para a X)
167.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
168.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
169.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	H
170.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	H
171.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	para	H
172.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
173.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
174.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
175.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
176.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a XH)
177.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	H
178.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	H
179.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	para	H
180.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
181.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
182.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
183.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
184.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
185.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
186.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
187.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
188.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
189.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
190.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
191.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
192.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
193.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
194.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
195.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
196.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
197.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
198.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
199.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
200.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)

ES 2 536 779 T3

Nº.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
201.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
202.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
203.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
204.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
205.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
206.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
207.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
208.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
209.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
210.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
211.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
212.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
213.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
214.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
215.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
216.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
217.	2	H	H	OCH ₃	enlace	orto	H
218.	2	H	H	OCH ₃	enlace	meta	H
219.	2	H	H	OCH ₃	enlace	para	H
220.	2	H	H	OCH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
221.	2	H	H	OCH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
222.	2	H	H	OCH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
223.	2	H	H	OCH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
224.	2	H	H	OCH ₃	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
225.	2	CH ₃	H	OCH ₃	enlace	orto	H
226.	2	CH ₃	H	OCH ₃	enlace	meta	H
227.	2	CH ₃	H	OCH ₃	enlace	para	H
228.	2	CH ₃	H	OCH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
229.	2	CH ₃	H	OCH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
230.	2	CH ₃	H	OCH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
231.	2	CH ₃	H	OCH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
232.	2	CH ₃	H	OCH ₃	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
233.	1	H	H	OCHF ₂	NH	orto	H
234.	1	H	H	OCHF ₂	NH	meta	H
235.	1	H	H	OCHF ₂	NH	para	H
236.	1	H	H	OCHF ₂	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
237.	1	H	H	OCHF ₂	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
238.	1	H	H	OCHF ₂	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
239.	1	H	H	OCHF ₂	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
240.	1	H	H	OCHF ₂	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
241.	1	H	H	OCHF ₂	NH	orto	Cl (para a NH)
242.	1	H	H	OCHF ₂	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
243.	1	H	H	OCHF ₂	NH	orto	F (para a NH)
244.	1	H	H	OCHF ₂	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
245.	1	H	H	OCHF ₂	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
246.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	orto	H
247.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	H
248.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	para	H
249.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
250.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
251.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
252.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
253.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
254.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	orto	Cl (para a NH)
255.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
256.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	orto	F (para a NH)
257.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
258.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
259.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	H
260.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	H
261.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	para	H
262.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)

ES 2 536 779 T3

N°.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
263.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
264.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
265.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
266.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
267.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
268.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
269.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	F (para a X)
270.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
271.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
272.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	H
273.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	H
274.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	para	H
275.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
276.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
277.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
278.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
279.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
280.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
281.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
282.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	F (para a X)
283.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
284.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
285.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto	H
286.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	H
287.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	para	H
288.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
289.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
290.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
291.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
292.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
293.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto	H
294.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	H
295.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	para	H
296.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
297.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
298.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
299.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
300.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
301.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
302.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
303.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
304.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
305.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
306.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
307.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
308.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
309.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
310.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
311.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
312.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
313.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
314.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
315.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
316.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
317.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
318.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
319.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
320.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
321.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
322.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
323.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
324.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)

ES 2 536 779 T3

Nº.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
325.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
326.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
327.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
328.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
329.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
330.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
331.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
332.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
333.	1	H	H	OCHF ₂	enlace	orto	H
334.	1	H	H	OCHF ₂	enlace	meta	H
335.	1	H	H	OCHF ₂	enlace	para	H
336.	1	H	H	OCHF ₂	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
337.	1	H	H	OCHF ₂	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
338.	1	H	H	OCHF ₂	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
339.	1	H	H	OCHF ₂	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
340.	1	H	H	OCHF ₂	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
341.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	orto	H
342.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	meta	H
343.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	para	H
344.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
345.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
346.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
347.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
348.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
349.	2	H	H	OCHF ₂	NH	orto	H
350.	2	H	H	OCHF ₂	NH	meta	H
351.	2	H	H	OCHF ₂	NH	para	H
352.	2	H	H	OCHF ₂	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
353.	2	H	H	OCHF ₂	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
354.	2	H	H	OCHF ₂	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
355.	2	H	H	OCHF ₂	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
356.	2	H	H	OCHF ₂	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
357.	2	H	H	OCHF ₂	NH	orto	Cl (para a NH)
358.	2	H	H	OCHF ₂	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
359.	2	H	H	OCHF ₂	NH	orto	F (para a NH)
360.	2	H	H	OCHF ₂	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
361.	2	H	H	OCHF ₂	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
362.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	orto	H
363.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	H
364.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	para	H
365.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
366.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
367.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
368.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
369.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
370.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	orto	Cl (para a NH)
371.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
372.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	orto	F (para a NH)
373.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
374.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
375.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	H
376.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	H
377.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	para	H
378.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
379.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
380.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
381.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
382.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
383.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
384.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
385.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	F (para a X)
386.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)

ES 2 536 779 T3

N°.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
387.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
388.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	H
389.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	H
390.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	para	H
391.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
392.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
393.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
394.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
395.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
396.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
397.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
398.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	F (para a X)
399.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
400.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
401.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto	H
402.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	H
403.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	para	H
404.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
405.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
406.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
407.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
408.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
409.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto	H
410.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	H
411.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	para	H
412.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
413.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
414.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
415.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
416.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
417.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
418.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
419.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
420.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
421.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
422.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
423.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
424.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
425.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
426.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
427.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
428.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
429.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
430.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
431.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
432.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
433.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
434.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
435.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
436.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
437.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
438.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
439.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
440.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
441.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
442.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
443.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
444.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
445.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
446.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
447.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
448.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)

ES 2 536 779 T3

Nº.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
449.	2	H	H	OCHF ₂	enlace	orto	H
450.	2	H	H	OCHF ₂	enlace	meta	H
451.	2	H	H	OCHF ₂	enlace	para	H
452.	2	H	H	OCHF ₂	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
453.	2	H	H	OCHF ₂	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
454.	2	H	H	OCHF ₂	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
455.	2	H	H	OCHF ₂	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
456.	2	H	H	OCHF ₂	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
457.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	orto	H
458.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	meta	H
459.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	para	H
460.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
461.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
462.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
463.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
464.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
465.	1	H	H	CH ₃	NH	orto	H
466.	1	H	H	CH ₃	NH	meta	H
467.	1	H	H	CH ₃	NH	para	H
468.	1	H	H	CH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
469.	1	H	H	CH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
470.	1	H	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
471.	1	H	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
472.	1	H	H	CH ₃	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
473.	1	H	H	CH ₃	NH	orto	Cl (para a NH)
474.	1	H	H	CH ₃	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
475.	1	H	H	CH ₃	NH	orto	F (para a NH)
476.	1	H	H	CH ₃	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
477.	1	H	H	CH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
478.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	H
479.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	H
480.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	para	H
481.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
482.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
483.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
484.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
485.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
486.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	Cl (para a NH)
487.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
488.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	F (para a NH)
489.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
490.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
491.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	H
492.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	H
493.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	para	H
494.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
495.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
496.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
497.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
498.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
499.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
500.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
501.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	F (para a X)
502.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
503.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
504.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	H
505.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	H
506.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	para	H
507.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
508.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
509.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
510.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)

ES 2 536 779 T3

Nº.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
511.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
512.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
513.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
514.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	F (para a X)
515.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
516.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
517.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	H
518.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	H
519.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	para	H
520.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
521.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
522.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
523.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
524.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
525.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	H
526.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	H
527.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	para	H
528.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
529.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
530.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
531.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
532.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
533.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
534.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
535.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
536.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
537.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
538.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
539.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
540.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
541.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
542.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
543.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
544.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
545.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
546.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
547.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
548.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
549.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
550.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
551.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
552.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
553.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
554.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
555.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
556.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
557.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
558.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
559.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
560.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
561.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
562.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
563.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
564.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
565.	1	H	H	CH ₃	enlace	orto	H
566.	1	H	H	CH ₃	enlace	meta	H
567.	1	H	H	CH ₃	enlace	para	H
568.	1	H	H	CH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
569.	1	H	H	CH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
570.	1	H	H	CH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
571.	1	H	H	CH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
572.	1	H	H	CH ₃	enlace	meta	CH ₃ (para a X)

Nº.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
573.	1	CH ₃	H	CH ₃	enlace	orto	H
574.	1	CH ₃	H	CH ₃	enlace	meta	H
575.	1	CH ₃	H	CH ₃	enlace	para	H
576.	1	CH ₃	H	CH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
577.	1	CH ₃	H	CH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
578.	1	CH ₃	H	CH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
579.	1	CH ₃	H	CH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
580.	1	CH ₃	H	CH ₃	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
581.	2	H	H	CH ₃	NH	orto	H
582.	2	H	H	CH ₃	NH	meta	H
583.	2	H	H	CH ₃	NH	para	H
584.	2	H	H	CH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
585.	2	H	H	CH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
586.	2	H	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
587.	2	H	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
588.	2	H	H	CH ₃	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
589.	2	H	H	CH ₃	NH	orto	Cl (para a NH)
590.	2	H	H	CH ₃	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
591.	2	H	H	CH ₃	NH	orto	F (para a NH)
592.	2	H	H	CH ₃	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
593.	2	H	H	CH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
594.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	H
595.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	H
596.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	para	H
597.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
598.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
599.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
600.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
601.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
602.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	Cl (para a NH)
603.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
604.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	F (para a NH)
605.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
606.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
607.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	H
608.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	H
609.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	para	H
610.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
611.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
612.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
613.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
614.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
615.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
616.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
617.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	F (para a X)
618.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
619.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
620.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	H
621.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	H
622.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	para	H
623.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
624.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
625.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
626.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
627.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
628.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
629.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
630.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	F (para a X)
631.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
632.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
633.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	H
634.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	H

ES 2 536 779 T3

Nº.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
635.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	para	H
636.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
637.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
638.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
639.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
640.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
641.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	H
642.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	H
643.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	para	H
644.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
645.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
646.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
647.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
648.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
649.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
650.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
651.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
652.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
653.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
654.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
655.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
656.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
657.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
658.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
659.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
660.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
661.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
662.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
663.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
664.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
665.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
666.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
667.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
668.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
669.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
670.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
671.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
672.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
673.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
674.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
675.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
676.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
677.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
678.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
679.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
680.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
681.	2	H	H	CH ₃	enlace	orto	H
682.	2	H	H	CH ₃	enlace	meta	H
683.	2	H	H	CH ₃	enlace	para	H
684.	2	H	H	CH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
685.	2	H	H	CH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
686.	2	H	H	CH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
687.	2	H	H	CH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
688.	2	H	H	CH ₃	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
689.	2	CH ₃	H	CH ₃	enlace	orto	H
690.	2	CH ₃	H	CH ₃	enlace	meta	H
691.	2	CH ₃	H	CH ₃	enlace	para	H
692.	2	CH ₃	H	CH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
693.	2	CH ₃	H	CH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
694.	2	CH ₃	H	CH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
695.	2	CH ₃	H	CH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
696.	2	CH ₃	H	CH ₃	enlace	meta	CH ₃ (para a X)

ES 2 536 779 T3

N°.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
697.	1	H	H	F	NH	orto	H
698.	1	H	H	F	NH	meta	H
699.	1	H	H	F	NH	para	H
700.	1	H	H	F	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
701.	1	H	H	F	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
702.	1	H	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
703.	1	H	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
704.	1	H	H	F	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
705.	1	H	H	F	NH	orto	Cl (para a NH)
706.	1	H	H	F	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
707.	1	H	H	F	NH	orto	F (para a NH)
708.	1	H	H	F	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
709.	1	H	H	F	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
710.	1	CH ₃	H	F	NH	orto	H
711.	1	CH ₃	H	F	NH	meta	H
712.	1	CH ₃	H	F	NH	para	H
713.	1	CH ₃	H	F	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
714.	1	CH ₃	H	F	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
715.	1	CH ₃	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
716.	1	CH ₃	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
717.	1	CH ₃	H	F	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
718.	1	CH ₃	H	F	NH	orto	Cl (para a NH)
719.	1	CH ₃	H	F	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
720.	1	CH ₃	H	F	NH	orto	F (para a NH)
721.	1	CH ₃	H	F	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
722.	1	CH ₃	H	F	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
723.	1	H	H	F	NCH ₃	orto	H
724.	1	H	H	F	NCH ₃	meta	H
725.	1	H	H	F	NCH ₃	para	H
726.	1	H	H	F	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
727.	1	H	H	F	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
728.	1	H	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
729.	1	H	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
730.	1	H	H	F	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
731.	1	H	H	F	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
732.	1	H	H	F	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
733.	1	H	H	F	NCH ₃	orto	F (para a X)
734.	1	H	H	F	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
735.	1	H	H	F	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
736.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	H
737.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	H
738.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	para	H
739.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
740.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
741.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
742.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
743.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
744.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
745.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
746.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	F (para a X)
747.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
748.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
749.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	H
750.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	H
751.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	para	H
752.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
753.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
754.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
755.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
756.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
757.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	H
758.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	H

Nº.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
759.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	para	H
760.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
761.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
762.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
763.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
764.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
765.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
766.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
767.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
768.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
769.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
770.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
771.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
772.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
773.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
774.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
775.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
776.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
777.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
778.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
779.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
780.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
781.	1	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
782.	1	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
783.	1	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
784.	1	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
785.	1	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
786.	1	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
787.	1	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
788.	1	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
789.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
790.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
791.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
792.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
793.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
794.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
795.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
796.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
797.	1	H	H	F	enlace	orto	H
798.	1	H	H	F	enlace	meta	H
799.	1	H	H	F	enlace	para	H
800.	1	H	H	F	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
801.	1	H	H	F	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
802.	1	H	H	F	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
803.	1	H	H	F	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
804.	1	H	H	F	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
805.	1	CH ₃	H	F	enlace	orto	H
806.	1	CH ₃	H	F	enlace	meta	H
807.	1	CH ₃	H	F	enlace	para	H
808.	1	CH ₃	H	F	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
809.	1	CH ₃	H	F	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
810.	1	CH ₃	H	F	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
811.	1	CH ₃	H	F	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
812.	1	CH ₃	H	F	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
813.	2	H	H	F	NH	orto	H
814.	2	H	H	F	NH	meta	H
815.	2	H	H	F	NH	para	H
816.	2	H	H	F	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
817.	2	H	H	F	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
818.	2	H	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
819.	2	H	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
820.	2	H	H	F	NH	meta	CH ₃ (para a NH)

Nº.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
821.	2	H	H	F	NH	orto	Cl (para a NH)
822.	2	H	H	F	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
823.	2	H	H	F	NH	orto	F (para a NH)
824.	2	H	H	F	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
825.	2	H	H	F	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
826.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	H
827.	2	CH ₃	H	F	NH	meta	H
828.	2	CH ₃	H	F	NH	para	H
829.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
830.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
831.	2	CH ₃	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
832.	2	CH ₃	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
833.	2	CH ₃	H	F	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
834.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	Cl (para a NH)
835.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
836.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	F (para a NH)
837.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
838.	2	CH ₃	H	F	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
839.	2	H	H	F	NCH ₃	orto	H
840.	2	H	H	F	NCH ₃	meta	H
841.	2	H	H	F	NCH ₃	para	H
842.	2	H	H	F	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
843.	2	H	H	F	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
844.	2	H	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
845.	2	H	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
846.	2	H	H	F	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
847.	2	H	H	F	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
848.	2	H	H	F	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
849.	2	H	H	F	NCH ₃	orto	F (para a X)
850.	2	H	H	F	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
851.	2	H	H	F	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
852.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	H
853.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	H
854.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	para	H
855.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
856.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
857.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
858.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
859.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
860.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	Cl (para a X)
861.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
862.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	F (para a X)
863.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
864.	2	CH ₃	H	F	NH	meta	OCHF ₂ (para a X)
865.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	H
866.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	H
867.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	para	H
868.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
869.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
870.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
871.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
872.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
873.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	H
874.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	H
875.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	para	H
876.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
877.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
878.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
879.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
880.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
881.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
882.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H

Nº.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
883.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
884.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
885.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
886.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
887.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
888.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
889.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
890.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
891.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
892.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
893.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
894.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
895.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
896.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
897.	2	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
898.	2	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
899.	2	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
900.	2	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
901.	2	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
902.	2	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	Meta	OCH ₃ (para a X)
903.	2	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
904.	2	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
905.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
906.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
907.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
908.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
909.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
910.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
911.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
912.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
913.	2	H	H	F	enlace	orto	H
914.	2	H	H	F	enlace	meta	H
915.	2	H	H	F	enlace	para	H
916.	2	H	H	F	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
917.	2	H	H	F	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
918.	2	H	H	F	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
919.	2	H	H	F	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
920.	2	H	H	F	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
921.	2	CH ₃	H	F	enlace	orto	H
922.	2	CH ₃	H	F	enlace	meta	H
923.	2	CH ₃	H	F	enlace	para	H
924.	2	CH ₃	H	F	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
925.	2	CH ₃	H	F	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
926.	2	CH ₃	H	F	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
927.	2	CH ₃	H	F	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
928.	2	CH ₃	H	F	enlace	meta	CH ₃ (para a X)

* Posición de OCHF₂ frente a X

Son ejemplos de compuestos de acuerdo con la presente invención los compuestos de la fórmula I', sus sales farmacéuticamente toleradas y los N-óxidos de los mismos, donde R⁵ y R⁶ son hidrógeno, y los significados de X, R¹, R², R³, R⁴ y n y la posición de X se indican en la siguiente tabla B:

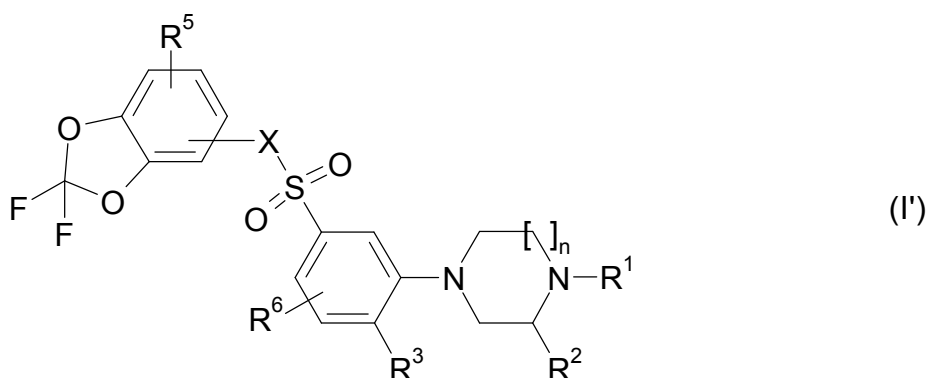


Tabla B:

	n	R ¹	R ²	R ³	X	Posición de X vs. difluorodioxolano
929.	1	H	H	OCH ₃	NH	orto
930.	1	H	H	OCH ₃	NH	meta
931.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	orto
932.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta
933.	2	H	H	OCH ₃	NH	orto
934.	2	H	H	OCH ₃	NH	meta
935.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	orto
936.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta
937.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	orto
938.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta
939.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	orto
940.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta
941.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	orto
942.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta
943.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	orto
944.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta
945.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto
946.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
947.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto
948.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
949.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto
950.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
951.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto
952.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
953.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
954.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
955.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
956.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
957.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
958.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
959.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
960.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
961.	1	H	H	OCH ₃	Enlace	meta
962.	1	CH ₃	H	OCH ₃	Enlace	orto
963.	1	CH ₃	H	OCH ₃	Enlace	meta
964.	2	H	H	OCH ₃	Enlace	orto
965.	2	H	H	OCH ₃	Enlace	meta
966.	2	CH ₃	H	OCH ₃	Enlace	orto
967.	2	CH ₃	H	OCH ₃	Enlace	meta
968.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto
969.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta
970.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto
971.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta
972.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto
973.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta
974.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto

ES 2 536 779 T3

	n	R ¹	R ²	R ³	X	Posición de X vs. difluorodioxolano
975.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta
976.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto
977.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta
978.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto
979.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta
980.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto
981.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta
982.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto
983.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta
984.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
985.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
986.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
987.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
988.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
989.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
990.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
991.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
992.	1	H	H	OCHF ₂	Enlace	meta
993.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	Enlace	orto
994.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	Enlace	meta
995.	2	H	H	OCHF ₂	Enlace	orto
996.	2	H	H	OCHF ₂	Enlace	meta
997.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	Enlace	orto
998.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	Enlace	meta
999.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto
1000.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta
1001.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto
1002.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta
1003.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto
1004.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta
1005.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto
1006.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta
1007.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto
1008.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
1009.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto
1010.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
1011.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto
1012.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
1013.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto
1014.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
1015.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
1016.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1017.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
1018.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1019.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
1020.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1021.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
1022.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1023.	1	H	H	CH ₃	Enlace	meta
1024.	1	CH ₃	H	CH ₃	Enlace	orto
1025.	1	CH ₃	H	CH ₃	Enlace	meta
1026.	2	H	H	CH ₃	Enlace	orto
1027.	2	H	H	CH ₃	Enlace	meta
1028.	2	CH ₃	H	CH ₃	Enlace	orto
1029.	2	CH ₃	H	CH ₃	Enlace	meta
1030.	1	H	H	F	NCH ₃	orto
1031.	1	H	H	F	NCH ₃	meta
1032.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto
1033.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta
1034.	2	H	H	F	NCH ₃	orto
1035.	2	H	H	F	NCH ₃	meta
1036.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto

	n	R ¹	R ²	R ³	X	Posición de X vs. difluordioxolano
1037.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta
1038.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto
1039.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta
1040.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto
1041.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta
1042.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto
1043.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta
1044.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto
1045.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta
1046.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
1047.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1048.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
1049.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1050.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
1051.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1052.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
1053.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1054.	1	H	H	F	Enlace	meta
1055.	1	CH ₃	H	F	Enlace	orto
1056.	1	CH ₃	H	F	Enlace	meta
1057.	2	H	H	F	Enlace	orto
1058.	2	H	H	F	Enlace	meta
1059.	2	CH ₃	H	F	Enlace	orto
1060.	2	CH ₃	H	F	Enlace	meta

Tabla C.

- 5 Otros ejemplos son los compuestos de fórmula I, en donde R⁶ es hidrógeno, n, R¹, R³, X y R⁵ son como se definieron en las filas de la Tabla A, en donde R² es metilo en vez de hidrógeno (compuestos 1061 a 1988) y sales de adición de ácidos fisiológicamente toleradas o N-óxidos de las mismas.

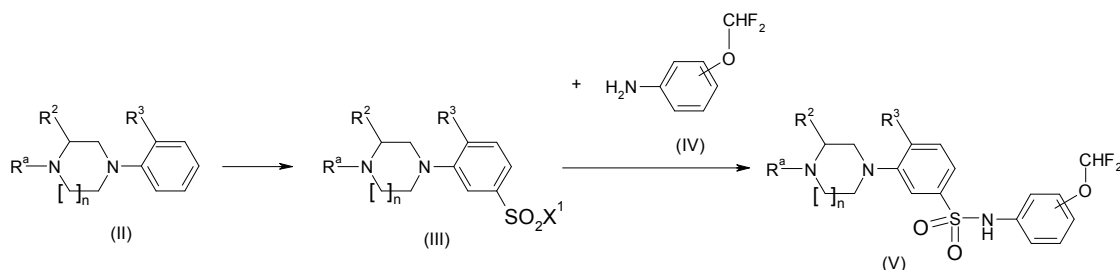
Tabla D.

- 10 Otros ejemplos son los compuestos de fórmula I', en donde R⁵ y R⁶ son hidrógeno, n, R¹, R³ y X son como se definieron en las filas de la Tabla B, en donde R² es metilo en vez de hidrógeno (compuestos 1989 a 2120) y sales de adición de ácidos fisiológicamente toleradas o N-óxidos de las mismas.

15 Los compuestos I y I' de acuerdo con la invención se preparan de manera análoga a los métodos conocidos de la bibliografía. Un enfoque importante de los compuestos de acuerdo con la invención comprende la reacción de un compuesto de 1-(piperazin-1-ilo) o 1-(homopiperazin-1-ilo) II, donde R³ es, por ejemplo, metilo o metoxi con ácido clorosulfónico y la subsiguiente reacción del intermediario cloruro de sulfonilo con un derivado de anilina IV como se muestra en el esquema 1 o con un derivado de 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxolano IVa como se muestra en el esquema 1a.

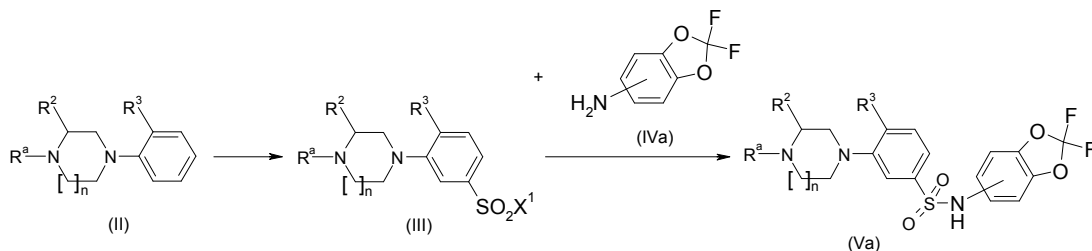
20

Esquema 1:



25

Esquema 1a:

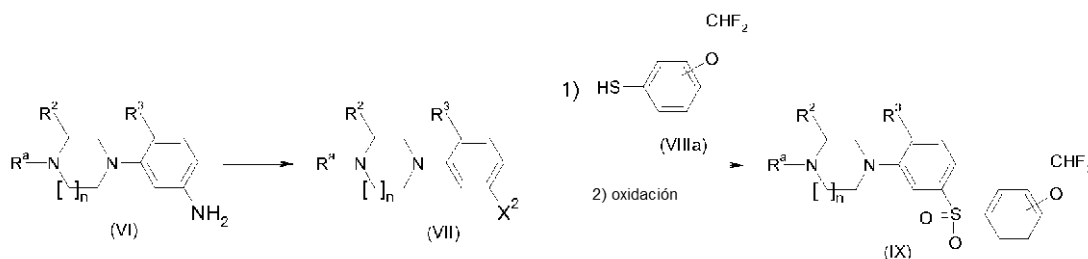


5 En los esquemas 1 y 1a, n, R² y R³ son como se definen en la presente. R^a es un grupo protector de nitrógeno o metilo. Los grupos N-protectores adecuados se describen, por ejemplo, en P.J. Kocienski "Protecting Groups", 2^a ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, páginas 186-237 y en la bibliografía citada en la misma. Los ejemplos preferidos de grupos N-protectores son, por ejemplo, grupos oxycarbonilo, tales como alcóxicarbonilo C₁-C₆, por ejemplo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y Boc (*tert*-butoxicarbonilo) y otros grupos oxycarbonilo, tales como benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) y 2-trimetilsililetóxicarbonilo (Teoc) o 2-propenilo (alilo). Un grupo especialmente preferido para introducir un grupo de cloruro de sulfonilo es el grupo trifluoroacetilo como grupo protector del nitrógeno de la piperazina u homopiperazina. X¹ es un grupo saliente desplazable nucleófilamente, en particular un átomo de halógeno y, en especial, cloro o bromo.

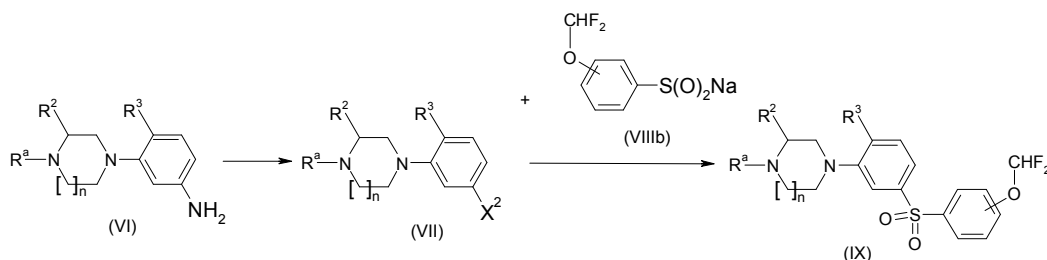
15 Los compuestos sulfona de la presente invención donde X es un enlace se pueden preparar de acuerdo con los esquemas 2 y 3, ya sea a partir de los compuestos VII (que a su vez se pueden preparar a partir de los compuestos de anilina VI donde el grupo NH₂ es transformado en un grupo X² que puede ser, por ejemplo, yodo o bromo, mediante la reacción de Sandmeyer) por reacción con un compuesto tienol VIIIa y la subsiguiente oxidación del sulfuro (esquema 2) con agentes oxidantes adecuados, tales como oxona o perácidos, o por reacción de un compuesto VII con la sal de un derivado de ácido sulfínico VIIIb (habitualmente la sal de sodio) sin necesidad adicional de un paso oxidativo (esquema 3; por ejemplo *Synlett*, 2003, 361 Cacchi *et al.*).

25 En los esquemas 2 y 3, n, R² y R³ son como se definen en la presente. R^a es un grupo protector de nitrógeno o metilo.

Esquema 2:



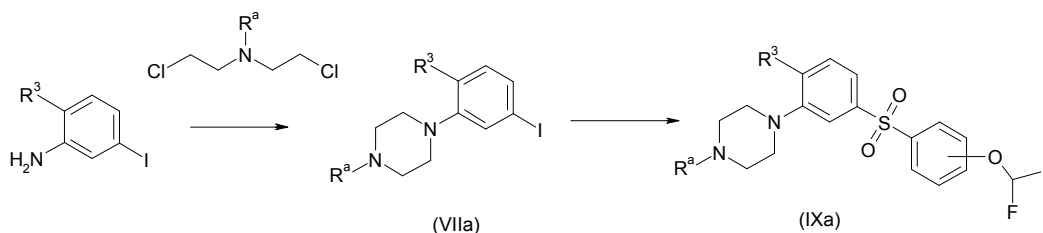
Esquema 3:



35 Los compuestos de la fórmula (IX) se pueden preparar mediante la reacción catalizada con paladio de la sal del ácido sulfínico VIIIb con compuestos VII, en donde X² es bromo o yodo. Un catalizador de paladio adecuado es tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃). La sulfona (IX) se prepara habitualmente en la presencia de Xantphos, un ligando bidentado rígido. Además, la reacción se conduce habitualmente en la presencia de cloruro de n-tetrabutilamonio. Los compuestos de sulfinato VIIIb se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar, por ejemplo, a partir de los correspondientes cloruros de sulfonilo por reacción con sulfito de sodio bajo condiciones básicas.

40

Los compuestos VIIa, en donde R^3 es como se definió precedentemente, también se pueden preparar a partir de compuestos de anilina adecuados por reacción con una bis(2-cloroetil)-amina adecuadamente protegida, donde R^a puede ser, por ejemplo, el grupo p-tolil-sulfonilo.



5

Los compuestos de las fórmulas V y Va, en donde R^a es un grupo protector de nitrógeno, en particular trifluoroacetilo, un grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y Boc (*tert*-butoxicarbonilo), son novedosos y por tanto también forman parte de la presente invención.

10

Los compuestos de la fórmula V, en donde R^a es metilo, corresponden a los compuestos I, en donde R^1 es metilo. Los compuestos de la fórmula Va, en donde R^a es metilo, corresponden a los compuestos I, en donde R^1 es metilo.

La reacción representada en los esquemas 1 y 1a tienen lugar bajo las condiciones de reacción habituales para preparar compuestos de arilsulfonamida o ésteres arilsulfónicos, respectivamente, y que se describen, por ejemplo, en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1985 página 444 y la bibliografía citada en la misma, *European J. Org. Chem.*, 2002 (13), páginas 2094-2108, *Tetrahedron* 2001, 57 (27) páginas 5885-5895, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2000, 10(8), páginas 835-838 y *Synthesis* 2000 (1), páginas 103-108.

20

La reacción tiene lugar comúnmente en un solvente inerte, por ejemplo en un éter, tal como dietil éter, diisopropil éter, metil *tert*-butil éter o tetrahydrofurano, un halohidrocarburo, tal como diclorometano, un hidrocarburo alifático o cicloalifático, tal como pentano, hexano o ciclohexano, un hidrocarburo aromático, tal como tolueno, xileno, cumeno y semejantes, o en una mezcla de los solventes mencionados previamente. La reacción del compuesto III con el compuesto IV (o con el compuesto IVa) habitualmente se conduce en la presencia de una base auxiliar. Las bases adecuadas son bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o carbonato ácido de sodio o carbonato ácido de potasio y bases orgánicas, por ejemplo trialkilaminas, tal como trietilamina, o compuestos piridina, tal como piridina, lutidina, 4-dimetilaminopiridina y semejantes. Estos últimos compuestos pueden servir simultáneamente como solventes. Habitualmente se emplean cantidades por lo menos equimolares de la base auxiliar, en base al compuesto amino II.

25

La reacción del compuesto III con el compuesto IV o IVa, respectivamente, permite obtener el compuesto V o Va, respectivamente, que, en el caso que R^a sea un grupo N-protector, es desprotegido para obtener el compuesto de la fórmula general I o I', en donde R^1 es hidrógeno. La desprotección del compuesto V o Va, respectivamente, se puede lograr usando métodos estándar, por ejemplo, mediante los métodos que se describen en P. J. Kocienski "Protecting Groups", 2ª ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, páginas 186-237 y en la bibliografía citada en la misma.

35

Luego se pueden usar los métodos habituales para hacer reaccionar estos compuestos con un agente metilante, tal como yoduro de metilo o dimetilsulfato, que da como resultado un compuesto de fórmula I o I', respectivamente, en donde R^1 es metilo. Las condiciones de reacción necesarias para esta reacción de metilación se divulgan, por ejemplo, en el documento WO 02/083652, *Tetrahedron* 2000, 56(38) páginas 7553-7560 y *Synlett.*, 2000 (4), páginas 475-480.

40

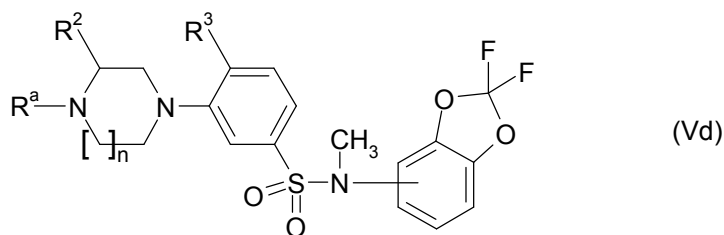
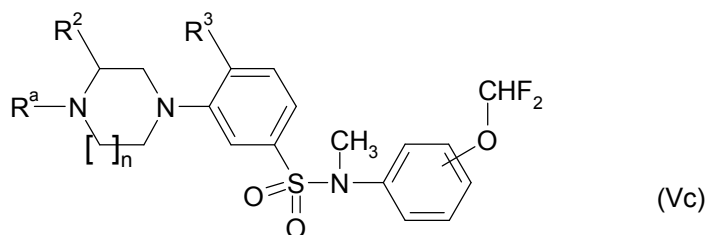
Para preparar un compuesto de fórmula I o I', respectivamente, en el cual R^1 es metilo, es asimismo posible hacer reaccionar un compuesto de fórmula I o I', en el cual R^1 es hidrógeno, con formaldehído en presencia de un agente reductor en un sentido de una aminación reductora. Los agentes reductores son borohidruros tales como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o boran-piridina. La aminación reductora es generalmente llevada a cabo en un solvente orgánico, tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahydrofurano o acetonitrilo.

45

La reacción del compuesto V o Va con un agente alquilante da un compuesto de fórmula V' o V'a, respectivamente, en donde n, R^a , R^2 y R^3 son como se definieron con anterioridad. En el compuesto de fórmula V' o V'a, respectivamente, el hidrógeno sulfonamida se reemplaza por alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_4 o cicloalquil $C_3-C_4-CH_2-$.

55

Es posible hacer reaccionar el compuesto V o Va con un agente de metilación, tal como yoduro de metilo o dimetilsulfato para dar un compuesto de la fórmula Vc o Vd, respectivamente, en donde n, R^a , R^2 y R^3 son como se definieron precedentemente.

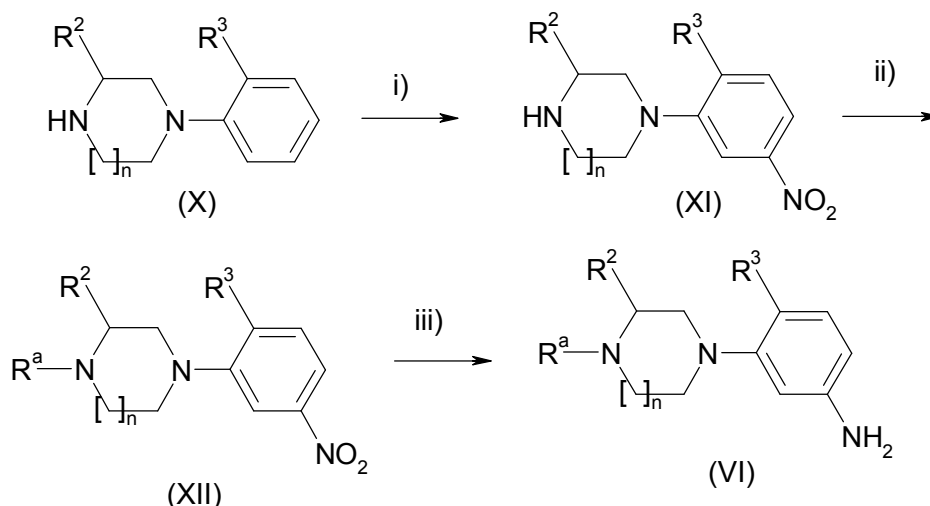


5 Si en las fórmulas Vc o Vd, R^a es un grupo N-protector, el compuesto Vc o Vd, respectivamente, es desprotegido para dar el compuesto de la fórmula general I, en donde R¹ es hidrógeno. La desprotección del compuesto Vc o Vd se puede lograr usando métodos estándar, por ejemplo, mediante los métodos que se describen en P. J. Kocienski "Protecting Groups", 2^a ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, páginas 186-237 y en la bibliografía citada en la misma.

10 La mejor manera de preparar los compuestos V y IX, donde R^a es metilo, comprende la reacción de los compuestos V y IX, donde R^a es hidrógeno, con formaldehído bajo condiciones reductoras como se describieron precedentemente.

15 Los compuestos de la fórmula general VI son conocidos *per se* o se pueden preparar de la manera que se muestra en el esquema 4.

20 **Esquema 4:**



En el esquema 4, n, R^a, R² y R³ son como se definen en la presente.

25 En el paso i) del esquema 4, el compuesto X es sometido a una nitración bajo condiciones estándar con lo cual se obtiene el compuesto XI. Las condiciones de reacción se pueden consultar, por ejemplo, en el documento US 6.599.904 o en los ejemplos de trabajo de la presente solicitud.

30 En el paso ii) del esquema 4, el grupo NH del compuesto XI está protegido, ya sea con un grupo N-protector convencional como se definió previamente o por introducción de un grupo metilo por medio de un agente de metilación, tal como bromuro de metilo, yoduro de metilo o dimetilsulfato. La introducción de un grupo N-protector en el compuesto XI se puede lograr usando métodos estándar, por ejemplo, mediante los métodos que se describen en P. J. Kocienski "Protecting Groups", 2^a ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, páginas 186-237 y en la

bibliografía citada en la misma. La metilación del compuesto XI se puede efectuar asimismo utilizando métodos estándar de química orgánica.

En el paso iii), el grupo nitro en el compuesto XII se reduce en el grupo NH₂ para dar el compuesto VI. Las condiciones de reacción que son necesarias para el paso iii) corresponden a las condiciones habituales para reducir grupos nitro aromáticos que se describen ampliamente en la bibliografía (véase, por ejemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª ed., J. Wiley & Sons, Nueva York, 1985, página 1183 y la bibliografía citada en esta referencia). La reducción se puede lograr, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto nitro XII con un metal, tal como hierro, zinc o estaño bajo condiciones de reacción ácidas, es decir usando hidrógeno nascente, o usando un hidruro complejo, tal como hidruro de aluminio y litio o borohidruro de sodio, preferentemente en la presencia de compuestos de metales de transición de níquel o cobalto, tales como NiCl₂(P(fenilo)₃)₂ o CoCl₂, (véase Ono *et al. Chem. Ind.* (Londres), 1983 página 480), o usando NaBH₂S₃ (véase Lalancette *et al. Can. J. Chem.* 49, 1971, página 2990), siendo posible conducir estas reducciones, dependiendo del reactivo dado, en sustancia sólida o en un solvente o diluyente. Como alternativa, la reducción de XII en VI se puede efectuar con hidrógeno en la presencia de un catalizador de un metal de transición, por ejemplo usando hidrógeno en la presencia de catalizadores basados en platino, paladio, níquel, rutenio o rodio. Los catalizadores pueden contener al metal de transición en su forma elemental o en la forma de un compuesto complejo, de una sal o de un óxido del metal de transición, siendo posible, a los efectos de modificar la actividad, usando los co-ligandos habituales, por ejemplo compuestos de fosfina orgánica, tal como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina o tri-n-butilfosfinas o fosfitos. El catalizador se emplea comúnmente en cantidades que comprenden entre 0,001 y 1 mol por mol de compuesto XII, calculado como metal catalizador. En una variante preferida, la reducción se logra usando cloruro de estaño(II) de manera análoga a los métodos que se describen en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2002, 12(15), páginas 1917-1919 y en *J. Med. Chem.* 2002, 45(21), páginas 4679-4688. La reacción de XII con cloruro de estaño(II) preferentemente tiene lugar en un solvente orgánico inerte, preferentemente un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol o butanol.

A menos que se indique lo contrario, las reacciones descritas con anterioridad en general se conducen en un solvente, a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del solvente empleado. Como alternativa, la energía de activación necesaria para la reacción puede introducirse en la mezcla de reacción usando microondas, algo que ha resultado ser valioso, en particular, en el caso de las reacciones catalizadas por metales de transición (para obtener información sobre las reacciones en las que se usan microondas, véase *Tetrahedron* 2001, 57, página 9199 y sig., página 9225 y sig., y también, de manera general, "Microwaves in Organic Synthesis", André Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002.

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

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

Los compuestos de las fórmulas I y I' de acuerdo con la presente invención, así como sus sales y sus N-óxidos, tienen una sorprendentemente gran afinidad por los receptores 5-HT₆. La afinidad elevada de los compuestos de acuerdo con la invención por los receptores 5-HT₆ se ve reflejada en las constantes de unión muy bajas por los receptores *in vitro* (valores de K_i(5-HT₆)), que comúnmente son menores que 500, 100 o 50 nM (nmol/l), preferiblemente menores que 10 nM, y en particular, menores que 5 nM. El desplazamiento de ³H-LSD se puede utilizar, por ejemplo, en estudios de unión al receptor para determinar las afinidades de unión a los receptores 5-HT₆.

Además, los compuestos de la fórmula I y I', así como las sales y N-óxidos de los mismos, son ligandos altamente selectivos para el receptor 5-HT₆ que, debido a su baja afinidad por otros receptores tales como receptores de dopamina, receptores adrenérgicos, receptores muscarínicos, receptores de histamina, receptores de opiáceos, en particular los receptores de dopamina D₂, α₁-adrenérgicos y de histamina H₁, dan origen a menos efectos secundarios que otros ligandos de 5-HT₆ menos selectivos.

Por ejemplo, las selectividades 5-HT₆/D₂, 5-HT₆/α₁-adrenérgico o 5-HT₆/H₁ de los compuestos de acuerdo con la presente invención, es decir las proporciones K_i(D₂)/K_i(5-HT₆), K_i(α₁-adrenérgico)/K_i(5-HT₆) o K_i(H₁)/K_i(5-HT₆) de las constantes de unión al receptor, es como regla de por lo menos 25, preferentemente por lo menos 50, aún mejor por lo menos 100.

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

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

Debido a su perfil de unión, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar enfermedades que responden a ligandos del receptor 5-HT₆ (o que son susceptibles al tratamiento con un ligando del receptor 5-HT₆), es decir son efectivos para tratar aquellos trastornos médicos o enfermedades donde al ejercer una influencia sobre (es decir, al modular) los receptores 5-HT₆ se obtiene una mejora del cuadro clínico o de la enfermedad que se está curando. Los ejemplos de estas enfermedades son los trastornos o las enfermedades del sistema nervioso central.

Se considera que los trastornos o las enfermedades del sistema nervioso central son trastornos que afectan la médula espinal y, en particular, el cerebro. Dentro del significado en la invención, el término "trastorno" denota las alteraciones y/o anomalías que comúnmente se consideran condiciones o funciones patológicas, y que pueden manifestarse bajo la forma de signos, síntomas y/o disfunciones particulares. Si bien el tratamiento de acuerdo con la invención puede estar dirigido a trastornos individuales, es decir, anomalías o condiciones patológicas, también es posible combinar varias anomalías, que pueden presentar una relación causal mutua, para formar patrones, es decir, síndromes, que pueden tratarse de acuerdo con la invención.

En particular, los trastornos que se pueden tratar de acuerdo con la invención son trastornos que responden a una modulación del receptor 5-HT₆. Incluyen disfunciones cognitivas, tales como déficits de memoria, cognición y aprendizaje, en particular, aquellas asociadas con el mal de Alzheimer, la declinación cognitiva relacionada con la edad y la alteración cognitiva leve, el trastorno de déficit de atención/síndrome de hiperactividad, trastornos de la personalidad, tal como esquizofrenia en particular, déficits cognitivos relacionados con la esquizofrenia, trastornos afectivos, tales como depresión y los trastornos obsesivos compulsivos, trastornos del movimiento o motores, tal como el mal de Parkinson y epilepsia, migraña, trastornos del sueño (incluyendo alteraciones del ritmo circadiano), trastornos de la alimentación, tales como anorexia y bulimia, determinados trastornos gastrointestinales, tal como el síndrome del intestino irritable, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, tal como accidente cerebrovascular, traumatismo espinal o cefálico, y lesiones cefálicas, tal como la hidrocefalia, enfermedades de adicción, incluidas, por ejemplo, la adicción a las drogas y la obesidad.

Las enfermedades de adicción incluyen trastornos psíquicos y alteraciones del comportamiento causadas por el abuso de sustancias psicótropas, incluyendo determinadas sustancias farmacéuticas tales como sedantes, ansiolíticos, hipnóticos o narcóticos (de aquí en adelante también conocida como adicción a drogas) y también otras enfermedades de adicción, tales como la adicción al juego (apuestas; trastornos del control de impulsos no clasificados de otro modo). Los ejemplos de sustancias adictivas son: opiáceos (por ejemplo, morfina, heroína y codeína), cocaína; nicotina; alcohol; las sustancias que interactúan con el complejo de canales de cloruro GABA, los sedantes, los hipnóticos y los tranquilizantes, por ejemplo, las benzodiazepinas; el LSD; los cannabinoides; los estimulantes psicomotores, tal como 3,4-metilendioxi-N-metilanfetamina (éxtasis); las anfetaminas y sustancias similares a anfetaminas, tales como metilfenidato y otros estimulantes, incluyendo la cafeína. Las sustancias adictivas que se tienen particularmente en cuenta son opioides, cocaína, anfetamina o sustancias tipo anfetamina, alucinógenos, antagonistas del receptor de NMDA tales fenciclidina y ciclidinas relacionadas, dextrometorfán, dextrorfán, ibogaína, ketimina y tiletamina, cannabis, nicotina y alcohol. Otras enfermedades de adicción incluyen el juego (apuestas), incluyendo problemas con las apuestas (apuestas compulsivas, ludomanía), adicción a juegos de computadora o a videojuegos y adicción a Internet.

Con respecto al tratamiento de las enfermedades de adicción, se hace particular referencia a aquellos compuestos de acuerdo con la presente invención que no poseen un efecto psicotrópico por sí solos. Esto también se puede observar en pruebas en las que se emplean ratas, que después de recibir los compuestos que pueden usarse de acuerdo con la invención, reducen la auto-administración de sustancias psicótropas, por ejemplo, cocaína o alcohol.

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

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el tratamiento está dirigido, en particular, a los trastornos que pueden ser afectados, dentro del sentido de un tratamiento médico indicado, por la unión de miembros de unión, preferiblemente administrados por vía exógena (ligandos), a los receptores 5-HT₆.

Las enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de acuerdo con la invención frecuentemente se caracterizan por un desarrollo progresivo, es decir, las condiciones descritas con anterioridad cambian con el transcurso del tiempo; comúnmente la severidad aumenta y las condiciones pueden combinarse unas con otras, o pueden aparecer otras condiciones, además de las ya existentes.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar una gran cantidad de signos, síntomas y/o disfunciones relacionadas con los trastornos del sistema nervioso central y, en particular, con las condiciones mencionadas con anterioridad. Estos signos, síntomas y/o disfunciones incluyen, por ejemplo, una relación con la realidad alterada, falta de perspicacia o de capacidad para cumplir con las normas sociales convencionales o las exigencias de la vida, cambios en el temperamento, cambios en los deseos individuales, tales como el hambre, el

sueño, la sed, etcétera, y del humor, las alteraciones en la capacidad de observar y combinar, cambios en la personalidad, en particular en la capacidad emocional, alucinaciones, alteraciones del ego, distractibilidad, ambivalencia, autismo, despersonalización y las percepciones falsas, ideas ilusorias, habla cantada, falta de sinquiesia, caminata con pasos cortos, postura flexionada del tronco y de los miembros, temblores, pobreza de expresiones faciales, habla monótona, depresiones, apatía, espontaneidad y capacidad de decisión impedida, capacidad asociativa empobrecida, ansiedad, agitación nerviosa, tartamudeo, fobia social, trastornos de pánico, síntomas de abstinencia asociados con la dependencia, síndromes maniformes, estados de excitación y confusión, disforia, síndromes discineticos y trastornos de tics, por ejemplo, corea de Huntington y síndrome de Gilles-de-la-Tourette, síndromes de vértigo, por ejemplo, vértigo periférico posicional, rotacional y oscilatorio, melancolía, histeria, hipocondría y semejantes.

Dentro del significado de la invención, un tratamiento también incluye un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular, como profilaxis recurrente o profilaxis por fases, y también el tratamiento de los signos, los síntomas y/o las disfunciones agudas o crónicas. El tratamiento puede estar orientado hacia los síntomas, por ejemplo, para producir la supresión de los mismos. Se puede efectuar sobre un período breve, puede estar orientado sobre un plazo mediano o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo, dentro del contexto de una terapia de mantenimiento.

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

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos de la presente son particularmente apropiados para tratar enfermedades adictivas causadas, por ejemplo, por el abuso de sustancias psicotrópicas, como por ejemplo farmacéuticos, narcóticos, nicotina o alcohol, que incluyen trastornos psíquicos y perturbaciones de la conducta relacionadas con los mismos. Asimismo, los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para el tratamiento de las enfermedades de adicción que no son causados por el abuso de sustancias psicotrópicas, tal como juegos (apuestas), incluyendo problemas de apuestas (apuestas compulsivas, ludomanía), adicción a la computadora o a videojuegos y adicción a Internet. Con respecto a las enfermedades de adicción, el compuesto de la presente invención se puede usar en terapias durante la adicción y también para prevenir la recaídas a la adicción.

De acuerdo con otro aspecto de la invención los compuestos de la fórmula (I) y (I'), sus sales y sus N-óxidos, son particularmente apropiados para tratar trastornos nutricionales, como por ejemplo la obesidad, así como enfermedades relacionados con los mismos, como por ejemplo enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema digestivo, enfermedades respiratorias, cáncer o diabetes de tipo 2.

Dentro del contexto del tratamiento, el uso de acuerdo con la invención de los compuestos descritos comprende un método. En este método, se administra una cantidad efectiva de uno o más compuestos, comúnmente formulados de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria, al individuo que se desea tratar, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, un animal productivo o un animal doméstico. La indicación de dicho tratamiento y la forma en que tiene lugar depende de cada caso individual y está subordinada a la evaluación médica (diagnóstico), en la que se tienen en cuenta los signos, los síntomas y/o las disfunciones que están presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o disfunciones particulares, y otros factores.

Comúnmente, el tratamiento se efectúa con una administración diaria única o repetida, cuando fuera apropiado, combinada o de forma alternada con otros compuestos activos o preparaciones que contienen compuestos activos, de modo que al individuo a tratar preferiblemente se le administra una dosis diaria de entre aproximadamente 0,1 y 1000 mg/kg de peso corporal, en el caso de una administración oral, o de entre aproximadamente 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal, en el caso de una administración parenteral.

La invención también se relaciona con la producción de composiciones farmacéuticas para tratar un individuo, preferentemente un mamífero, en particular un ser humano, un animal de producción o un animal doméstico. Por lo tanto, los compuestos de las fórmulas I o I', sus sales y/o sus N-óxidos, se administran comúnmente bajo la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable en combinación con al menos un compuesto de acuerdo con la invención, y cuando fuera apropiado, otros compuestos activos. Estas composiciones se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal.

Los ejemplos de formulaciones farmacéuticas apropiadas son las formas medicinales sólidas, tales como los polvos, los gránulos, las tabletas, en particular, las tabletas recubiertas con películas, las pastillas, los sachés, los comprimidos, las tabletas recubiertas con azúcar, las cápsulas, tales como las cápsulas de gelatina duras y las cápsulas de gelatina blandas, los supositorios o las formas medicinales vaginales, las formas medicinales semisólidas, tales como los ungüentos, las cremas, los hidrogeles, las pastas o los yesos, y también las formas medicinales líquidas, tales como las soluciones, las emulsiones, en particular las emulsiones de aceite en agua, las suspensiones, por ejemplo, las lociones, las preparaciones para inyección y las preparaciones para infusión, y las

gotas oftalmológicas y óticas. También se pueden usar dispositivos de liberación implantados para administrar los inhibidores de acuerdo con la invención. Además, también es posible usar liposomas o microsferas.

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

10 Los excipientes apropiados se enumeran en las monografías de especialistas en medicina. Además, las formulaciones pueden comprender vehículos farmacéuticamente aceptables o sustancias auxiliares comunes, tales como deslizantes; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; conservadores; antioxidantes; anti-irritantes; agentes quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizadores de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes enmascaradores del olor; correctores del sabor; resinas; hidrocoloides; solventes; solubilizantes; agentes neutralizadores; aceleradores de la difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes para agregar grasa nuevamente o agregar grasa en exceso; materiales en bruto para ungüentos, cremas o aceites; derivados de silicona; auxiliares de dispersión; estabilizadores; esterilizantes; bases para supositorios; auxiliares para tabletas, tales como aglutinantes, rellenos, deslizantes, desintegrantes o recubrimientos; propelentes; agentes desecantes; opacantes; espesantes; ceras; plastificantes y aceites minerales blancos. En este aspecto, una formulación se basa en el conocimiento especializado, como se describe, por ejemplo, en Fiedler, H.P., *Lexikon der*
15 *Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields]*, 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Los siguientes ejemplos tienen por objeto explicar la presente invención sin limitar su alcance.

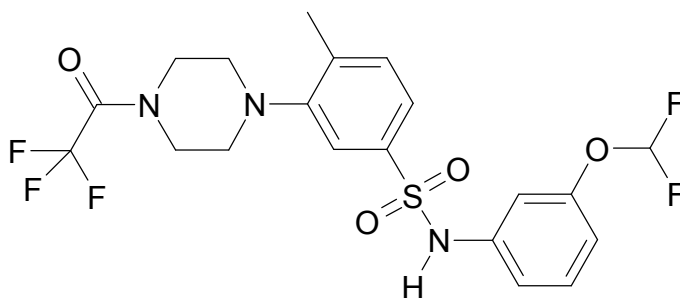
25 Los compuestos fueron caracterizados ya sea por NMR de protones en d_6 -dimetilsulfóxido o d -cloroformo con un instrumento NMR a 400 MHz o 500 MHz (Bruker AVANCE), o por espectrometría de masa; en general se registraron por HPLC-MS en gradiente rápido sobre material C18 (modo de ionización por electroatomización (ESI)) o por punto de fusión.

30 Las propiedades de los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) hacen referencia a los desplazamientos químicos (δ) expresados en partes por millón (ppm). El área relativa de los desplazamientos en el espectro de RMN ^1H corresponde a la cantidad de átomos de hidrógeno para un tipo funcional particular en la molécula. La naturaleza del desplazamiento, en lo referente a la multiplicidad, se indica como singulete (s), singulete ancho (s. br.), doblete (d), doblete ancho (d br.), triplete (t), triplete ancho (t br.), cuarteto (q), quinteto (quint.) y multiplete (m).

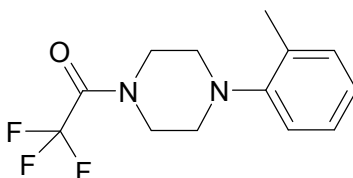
35 I. Preparación de los compuestos intermediarios V y IX

I.1 Preparación de los compuestos intermediarios V

40 EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1: N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperazin-1-il]-bencensulfonamida



45 1.1 2,2,2-Trifluoro-1-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etanova

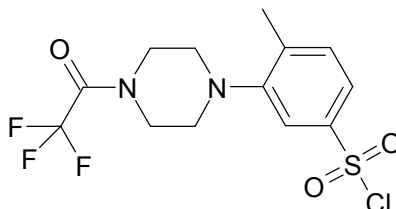


Se disolvieron 29,9 g de anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (104 mmol) en 150 ml de diclorometano, se enfrió a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, y se agregaron 20 g de cloruro de 1-o-tolilpiperazin-1,4-diinio (80 mmol) – disuelto en 150 ml de diclorometano –por

goteo. Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, se agregaron 400 ml de agua helada, la fase orgánica se separó, se lavó dos veces con agua, y se ajustó el pH a neutralidad con solución de bicarbonato de sodio acuoso 1 %. La fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó para dar 21,5 g de producto que cristalizó al enfriarse.

5

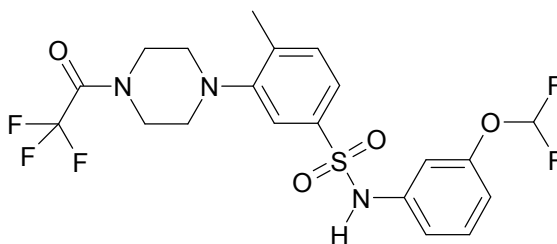
1.2 Cloruro de 4-metil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperazin-1-il]-bencensulfonilo



10 A una solución de 2 g de 2,2,2-trifluoro-1-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etanonona (7,35 mmol) en 5 ml de diclorometano a -5 °C se agregaron lentamente 19,7 g de ácido clorosulfónico (169 mmol). Después de agitar durante 2h a -5 °C, se continuó la agitación de la mezcla de reacción durante 16 h, dejando así alcanzar la temperatura ambiente. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se agregó lentamente a una mezcla de agua/hielo. La fase acuosa se extrajo cinco veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó para dar 2,2 g de producto como un sólido blanco.

15

1.3 N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperazin-1-il]-bencensulfonamida



20

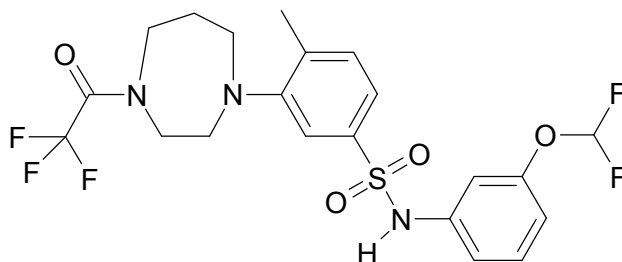
Se disolvieron 0,429 g de 3-(difluorometoxi)-anilina (2,7 mmol) en 5 ml de piridina. Se agregó 1 g de 4-Metil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperazin-1-il]-bencensulfonilcloruro (2,7 mmol) lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó varias veces después de la adición de tolueno. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó varias veces con cloruro de amonio acuoso 5 %. La fase orgánica luego se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando diclorometano/metanol (0-5 %) para dar 0,63 g de producto.

25

30 Para la preparación de los compuestos intermediarios V' o V'a, respectivamente, es decir, los compuestos de fórmula V o V', respectivamente, en donde el hidrógeno sulfonamida ($R^4 = H$) se reemplaza por alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_4 , o cicloalquil $C_3-C_4-CH_2-$ (compuestos V o V', respectivamente, con $R^4 =$ alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_4 , o cicloalquil $C_3-C_4-CH_2-$), donde R^4 es por ejemplo un grupo metilo, el grupo trifluoroacetilo correspondiente debe eliminarse por reacción bajo condiciones básicas, y luego volver a proteger con dicarbonato de *tert*-butilo, hacer reaccionar este intermediario protegido con Boc V con hidruro de sodio y un agente alquilante, por ejemplo, en el caso de que R^4 sea metilo, metiloyoduro. El derivado N-metilado puede luego desprotegerse en la porción piperazina u homopiperazina bajo condiciones ácidas estándar para dar productos finales.

35

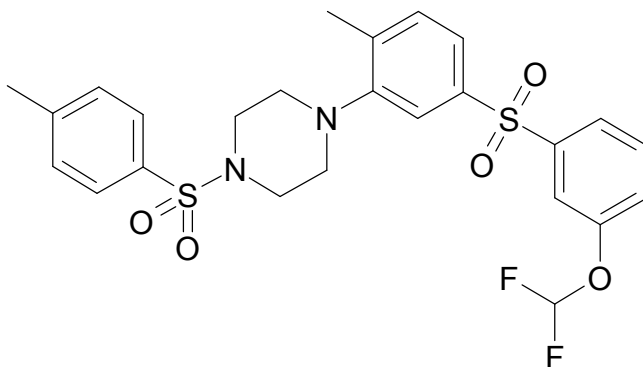
EJEMPLO DE PREPARACIÓN 2: N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-[1,4]diazepan-1-il]-bencensulfonamida



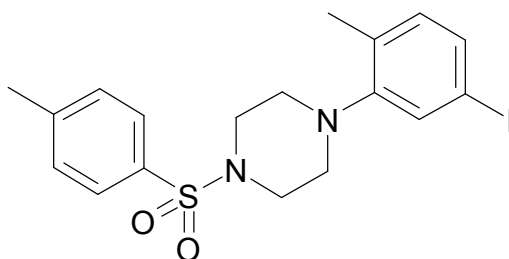
- 5 El compuesto puede prepararse como se describe para el EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1, partiendo de 1-o-tolil-[1,4]diazepan disponible comercialmente.

1.2 Preparación de compuestos intermediarios IX

- 10 EJEMPLO DE PREPARACIÓN 3: 1-[5-(3-difluorometoxi-bencensulfonyl)-2-metil-fenil]-4-(toluen-4-sulfonyl)-piperazina

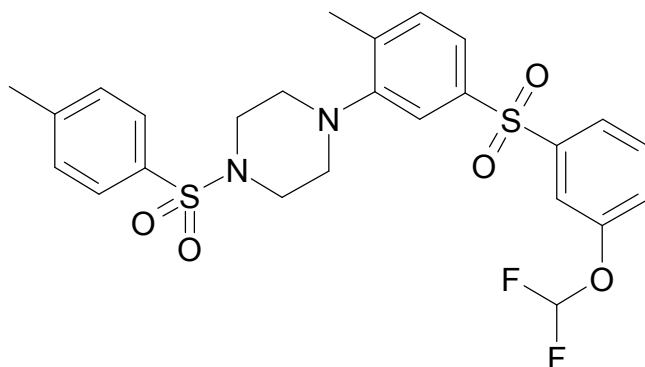


- 15 3.1 1-(5-yodo-2-metil-fenil)-4-(toluen-4-sulfonyl)-piperazina



- 20 Se agitaron 9,97 g de N,N-bis(2-cloroetil)-4-metilbencensulfonamida (30,3 mmol) y 5,03 g de yoduro de potasio (30,3 mmol) en 75 ml de ciclohexanol durante 1 h a 80 °C. Después de la adición de 7,7 g de carbonato de sodio (72,7 mmol) y 5,65 g de 5-yodo-2-metil-anilina (24,2 mmol), se continuó la agitación durante 8h a 160 °C. A temperatura ambiente, la mezcla se filtró, se lavó con diclorometano, y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano, se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo restante se trituroó con n-heptano y el producto cristalino se filtró, se lavó varias veces con n-heptano y se secó al vacío para dar 10,7 g de producto.

- 25 3.2 1-[5-(3-difluorometoxi-bencensulfonyl)-2-metil-fenil]-4-(toluen-4-sulfonyl)-piperazina

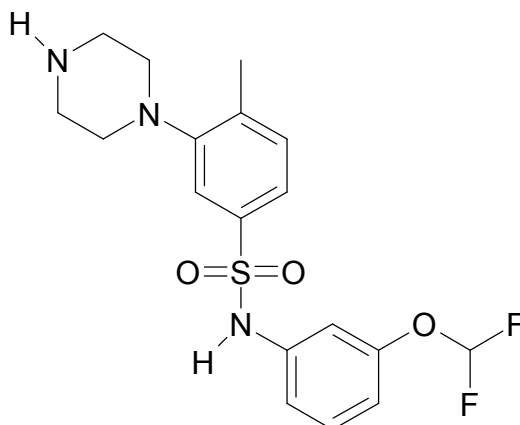


Se agitaron 0,521 g de 1-(5-yodo-2-metil-fenil)-4-(toluen-4-sulfonil)-piperazina (1,14 mmol), 0,315 g de 3-(difluorometoxi)bencensulfonato de sodio (1,37 mmol), 0,558 g de carbonato de cesio (1,713 mmol), 0,026 g de Pd(dba)₃ (0,029 mmol), 0,033 g de Xantphos (0,059 mmol) y 0,381 g de cloruro de tetrabutilamonio (1,37 mmol) durante 8 h en 10 ml de tolueno. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice con tolueno/metanol 20:1 (2,5 % trietilamina), se combinaron las fracciones que contenían el producto y se evaporaron los solventes para dar 0,386 g de producto.

10 II. Preparación de los compuestos I

Ejemplo 1:

15 Clorhidrato de N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



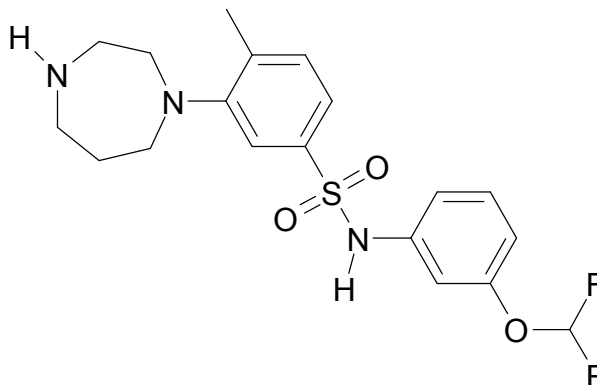
Se disolvieron 0,63 g de N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperazin-1-il]-bencensulfonamida (1,28 mmol) en 90 ml de metanol, se agregaron 2,77 ml de hidróxido de sodio acuoso 6 N (16,6 mmol) y la reacción se agitó a 67 °C durante 10 min. Se agregaron 150 ml de agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se convirtió a la sal clorhidrato por adición de HCl en dietiléter. La evaporación a sequedad seguida por disolución del sólido blanco restante en agua y liofilización de la fase acuosa dieron 0,535 g de producto.

25 IEN-EM: 398,1 [M+H]⁺

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

Ejemplo 2:

Clorhidrato de 3-[1,4]diazepan-1-il-N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-bencensulfonamida



5

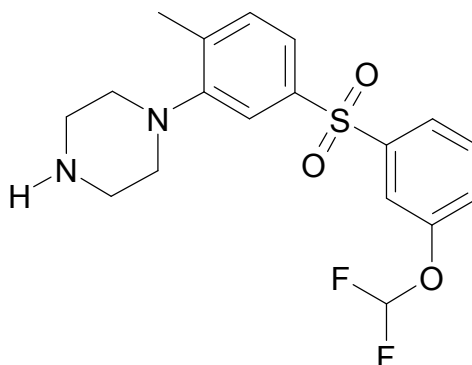
El producto se obtuvo como se describe para el Ejemplo 1 por reacción de N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-[1,4]diazepan-1-il]-bencensulfonamida con hidróxido de sodio acuoso.

IEN-EM: 412,1 [M+H]⁺

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,5 (s, 1H), 9,55 (s, ancho, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,0-7,4 (varios m, 4H), 7,0 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 4,0 (s, ancho, 2H), 3,2 (ancho, 6H), 3,0 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 3

15 Clorhidrato de 1-[5-(3-difluorometoxi-bencensulfonil)-2-metil-fenil]-piperazina



20 Se mezclaron 0,75 g de ácido 4-hidroxi-benzoico (7,06 mmol) y 2,485 ml de HBr 32 % en ácido acético (72,4 mmol) bajo agitación y la suspensión se enfrió a 0 °C. Se agregaron 0,379 g de 1-[5-(3-difluorometoxi-bencensulfonil)-2-metil-fenil]-4-(toluen-4-sulfonil)-piperazina (0,706 mmol) disuelta en 5 ml de ácido acético y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se agregaron otros 30 equivalentes de HBr en ácido acético, se agitó durante 18 h, y la reacción se agregó lentamente a agua helada. El pH se ajustó a neutralidad por adición de amoníaco acuoso, la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando tolueno/metanol 5:1 (2,5 % trietilamina), se evaporaron los solventes y el residuo se redisolvió en una pequeña cantidad de acetato de etilo. El clorhidrato se precipitó por adición de ácidos clorhídrico 2 N en dietiléter dando 0,059 g de producto.

25 IEN-EM: 383,1 [M+H]⁺

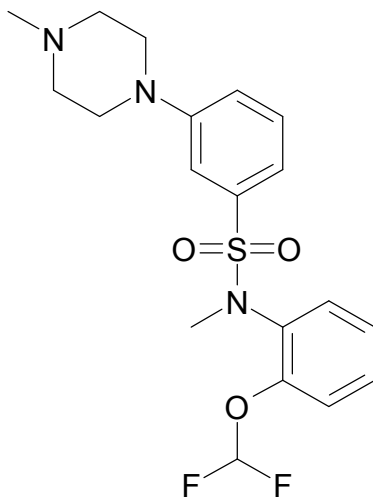
30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,5 (s ancho, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,4 (t, 1H), 3,2 (ancho, 4H), 3,1 (ancho, 4H), 2,3 (s, 3H).

Los compuestos de los Ejemplos 4 a 49 se pueden preparar de manera análoga a las preparaciones antes descritas.

35

Ejemplo 4

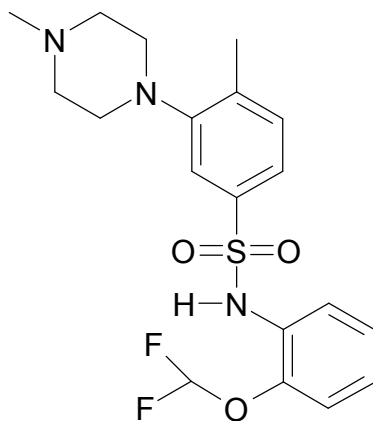
Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-N-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencen-sulfonamida



5

IEN-EM: 412,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 6,9-7,5 (varios m, 9H), 3,5 (ancho, 8H), 3,1 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).**10 Ejemplo 5**

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencen-sulfonamida



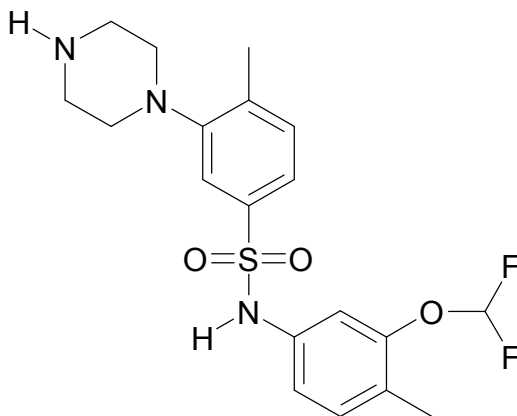
15

IEN-EM: 412,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11,4 (ancho, 1H), 9,9 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,05-7,35 (varios m, 6H), 6,95 (t, 1H), 3,45 (ancho, 2H), 3,2 (ancho, 2H), 3,1 (ancho, 4H), 2,8 (s, 3H), 2,3 (s, 3H).

20

Ejemplo 6

Clorhidrato de N-(3-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencen-sulfonamida



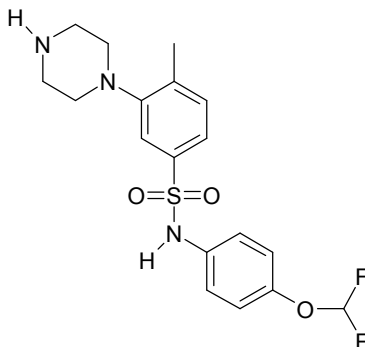
5

IEN-EM: 412,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,7 (ancho, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 3,2 (ancho, 4H), 3,0 (ancho, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

10

Ejemplo 7

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



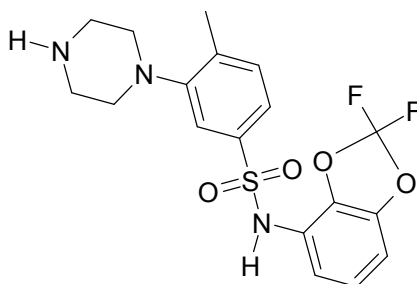
15

IEN-EM: 398,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,35 (ancho, 1H), 9,55 (ancho, 2H), 7,25-7,45 (varios m, 3H), 7,15 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 3,2 (ancho, 4H), 3,05 (ancho, 4H), 2,25 (s, 3H).

20

Ejemplo 8

Clorhidrato de N-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida

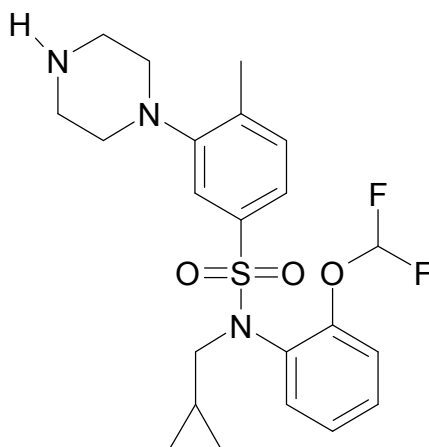


25

IEN-EM: 412,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,6 (ancho, 1H), 7,25-7,45 (varios m, 3H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,9 (d, 1H), 3,2 (ancho, 4H), 3,05 (ancho, 4H), 2,3 (ancho, 3H).

Ejemplo 9

Clorhidrato de N-ciclopropilmetil-N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



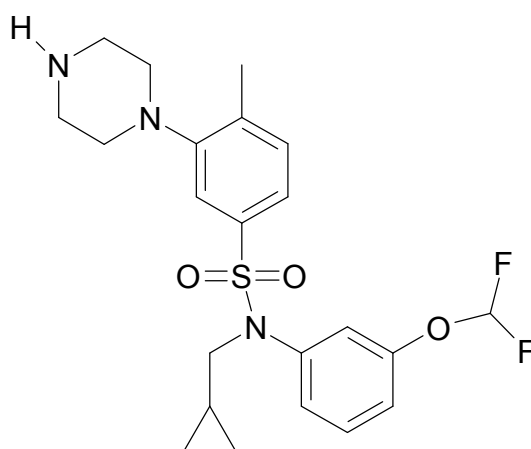
5

IEN-EM: 452,2 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,55 (ancho, 2H), 7,05-7,5 (varios m, 7H), 7,1 (t, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,2 (ancho, 4H), 3,05 (ancho, 4H), 2,3 (ancho, 3H), 0,75 (m, 1H), 0,3 (m, 2H), -0,05 (m, 2H).

10

Ejemplo 10

Clorhidrato de N-ciclopropilmetil-N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



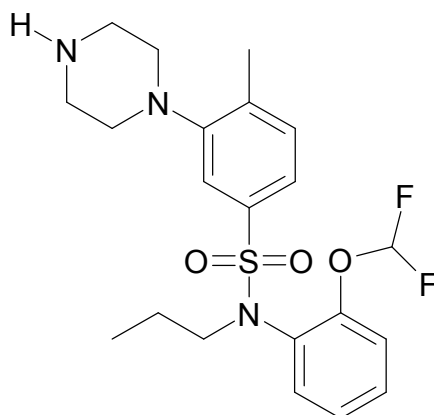
15

IEN-EM: 452,2 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,6 (ancho, 2H), 6,8-7,55 (varios m, 8H), 3,4 (m ancho, 2H), 3,2 (ancho, 4H), 3,05 (ancho, 4H), 2,35 (ancho, 3H), 0,75 (m ancho, 1H), 0,35 (m ancho, 2H), 0,0 (m ancho, 2H).

20

Ejemplo 11

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-N-propil-bencen-sulfonamida



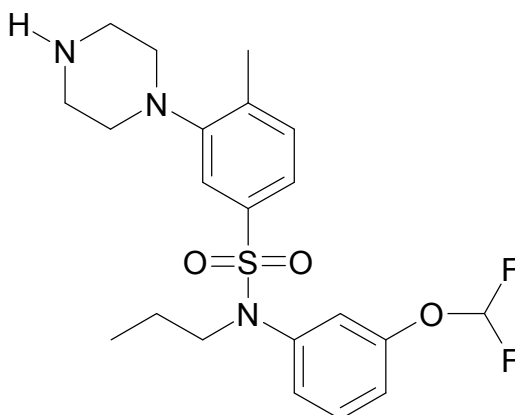
5

IEN-EM: 440,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,55 (ancho, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,1 (t, 1H), 7,1 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (ancho, 4H), 3,05 (ancho, 4H), 2,3 (s, 3H), 1,3 (m, 2H), 0,8 (t, 3H).

10

Ejemplo 12

Clorhidrato de N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-N-propil-bencensulfonamida



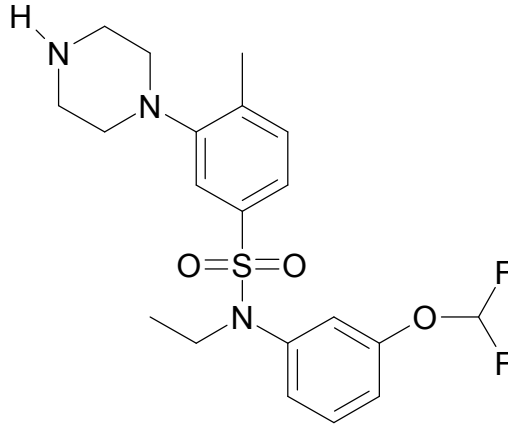
15

IEN-EM: 440,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,4 (ancho, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,45 (t, 2H), 3,2 (ancho, 4H), 3,0 (ancho, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,3 (m, 2H), 0,8 (t, 3H).

20

Ejemplo 13

Clorhidrato de N-(3-difluorometoxi-fenil)-N-etil-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



5

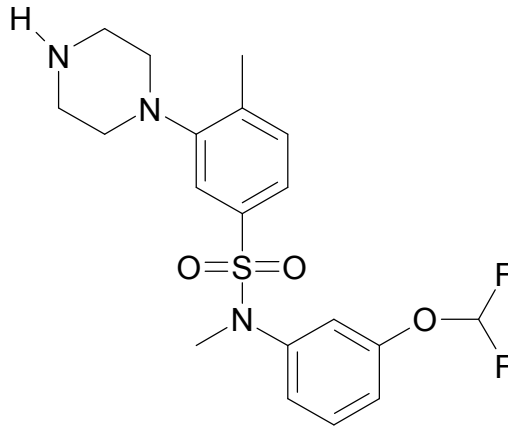
IEN-EM: 426,1 [M+H]⁺

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

10

Ejemplo 14

Clorhidrato de N-(3-difluorometoxi-fenil)-4,N-dimetil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



15

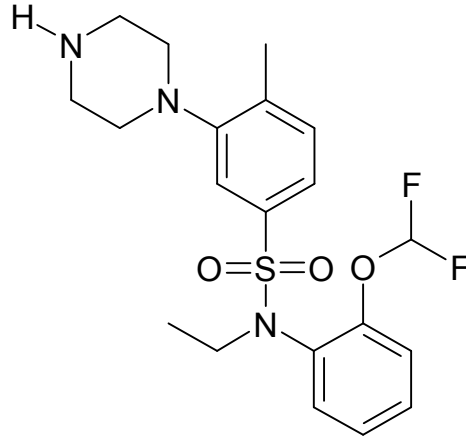
IEN-EM: 412,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,5 (ancho, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,2 (ancho, 4H), 3,1 (s, 3H), 2,95 (ancho, 4H), 2,35 (s, 3H).

20

Ejemplo 15

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-N-etil-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



5

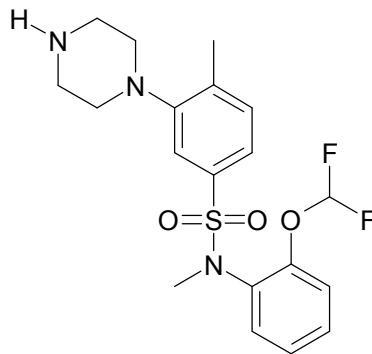
IEN-EM: 426,1 [M+H]⁺

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

10

Ejemplo 16

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-N-metil-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



15

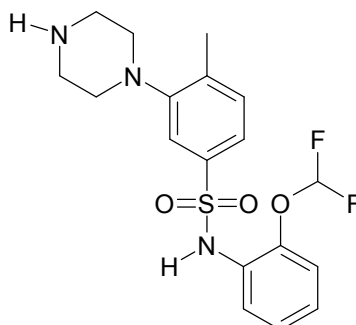
IEN-EM: 412,1 [M+H]⁺

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

20

Ejemplo 17

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



25

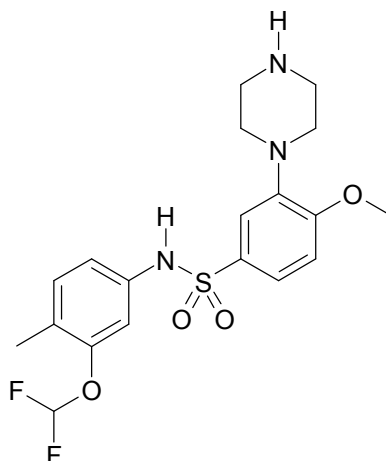
IEN-EM: 398,1 [M+H]⁺

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 Hz): δ [ppm] 9,85 (s, 1H), 9,1 (ancho, 2H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,1-7,2 (m, 3H), 6,9 (t, 1H), 3,25 (ancho, 4H), 3,0 (ancho, 4H), 2,3 (s, 3H).

Ejemplo 18

5

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

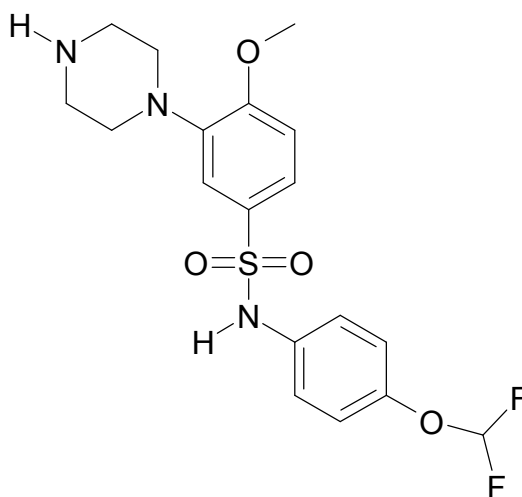


IEN-EM: 428,1 [M+H] $^+$

10 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 Hz): δ [ppm] 7,3 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,8-7,2 (t, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,8 (s, 8H), 2,1 (s, 3H).

Ejemplo 19

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

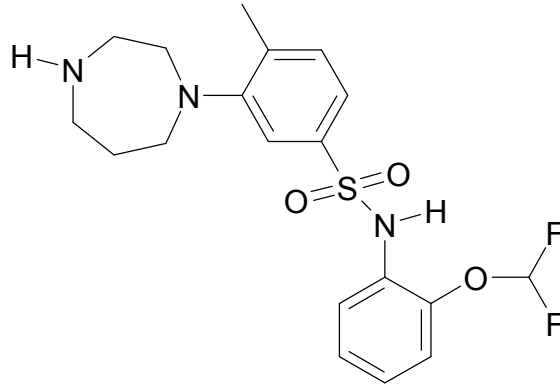


IEN-EM: 414,1 [M+H] $^+$

20 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 Hz): δ [ppm] 10,25 (s, 1H), 9,5 (ancho, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,05 (m, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,2 (ancho, 8H).

Ejemplo 20

Clorhidrato de 3-[1,4]diazepan-1-il-N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-bencensulfonamida



5

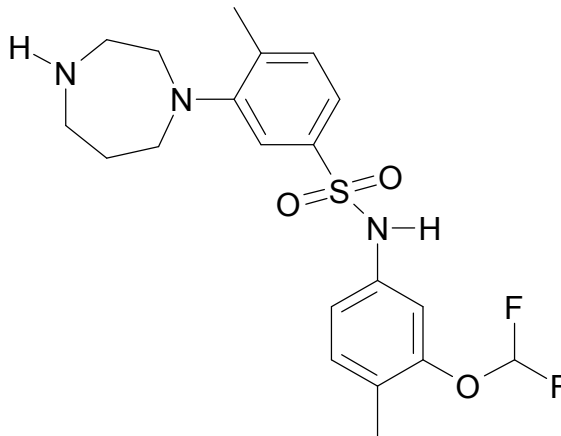
IEN-EM: 412,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,8 (s, 1H), 9,4 (s ancho, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,1-7,2 (m, 3H), 6,9 (t, 1H), 3,25 (m, 6H), 3,0 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,0 (m, 2H).

10

Ejemplo 21

Clorhidrato de 3-[1,4]diazepan-1-il-N-(3-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metil-bencensulfonamida



15

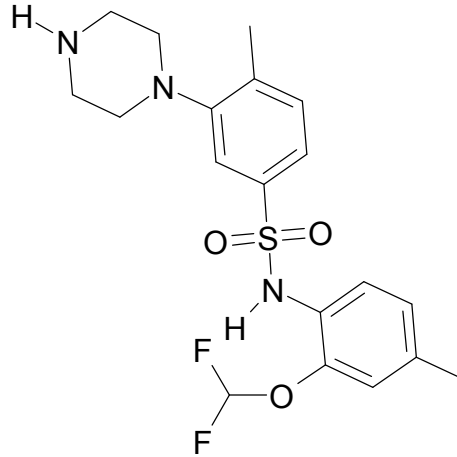
IEN-EM: 426,1 [M+H]⁺

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

20

Ejemplo 22

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



5

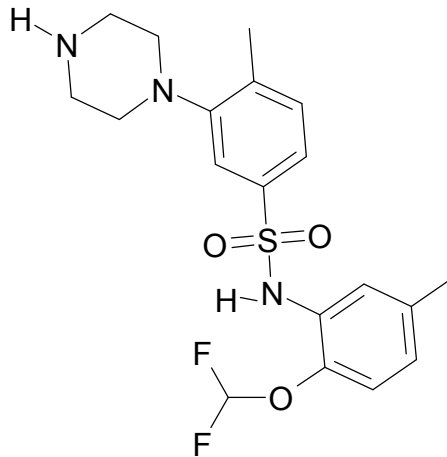
IEN-EM: 412,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,6 (ancho, 3H), 7,4 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,1 (d, 1H), 6,9-7,0 (m, 2H), 6,9 (t, 1H), 3,2 (ancho, 4H), 3,05 (ancho, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

10

Ejemplo 23

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



15

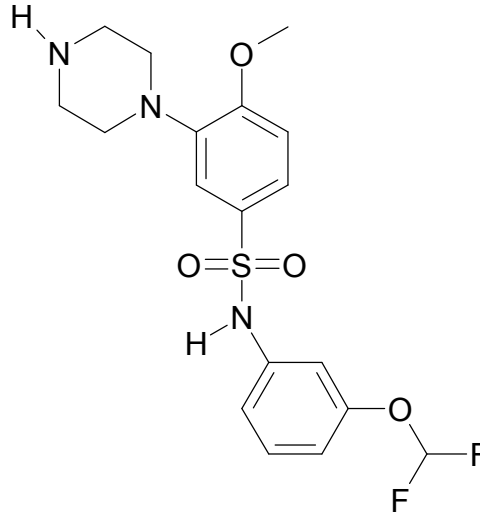
IEN-EM: 412,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,4-9,9 (ancho, 3H), 7,4 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,9-7,0 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 3,2 (ancho, 4H), 3,05 (ancho, 4H), 2,3 (s, 3H), 2,2 (s, 3H).

20

Ejemplo 24

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



5

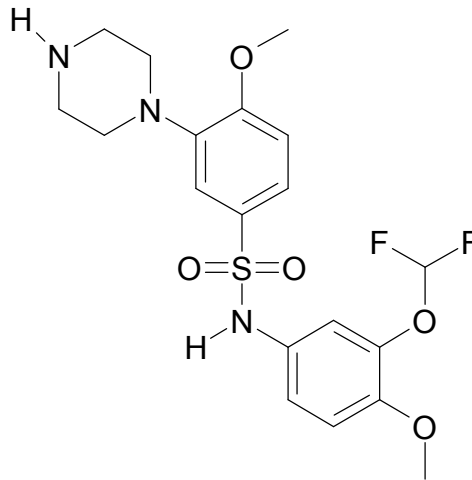
IEN-EM: 414,1 [M+H]⁺

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

10

Ejemplo 25

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



15

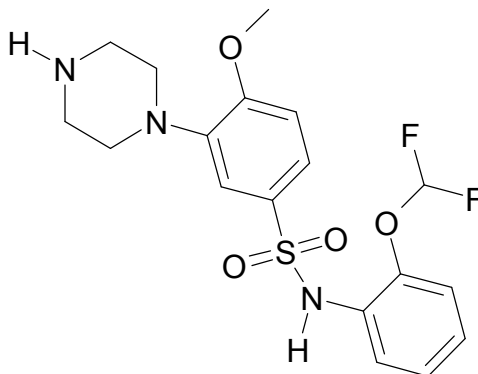
IEN-EM: 444,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,05 (s, 1H), 9,3 (s ancho, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,8-7,1 (varios m, 5H), 3,8 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,2 (s ancho, 4H), 3,15 (s ancho, 4H).

20

Ejemplo 26

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



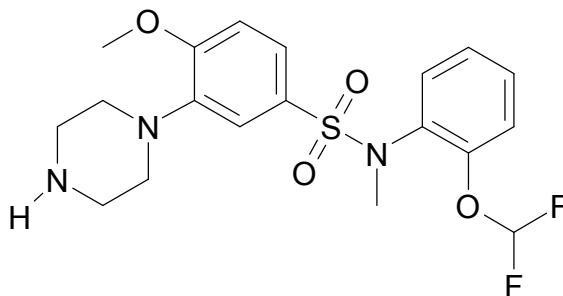
5

IEN-EM: 414,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,8 (s, 1H), 9,7 (s ancho, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,1-7,2 (varios m, 3H), 7,05 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,2 (ancho, 8H).

10

Ejemplo 27

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metoxi-N-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



15

27.1 4-(5-(N-(2-(difluorometoxi)fenil)sulfamoil)-2-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió 1 g de N-(2-(difluorometoxi)fenil)-4-metoxi-3-(piperazin-1-il)bencensulfonamida (2,419 mmol) en 15 ml de tetrahidrofurano. Se agregó 0,674 ml de trietilamina (4,84 mmol), seguido por la adición de 0,528 g de bicarbonato de di-*terc*-butilo (2,419 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con 5 % de ácido cítrico acuoso. Se lavó la fase orgánica con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el solvente se evaporó. Se usó el producto crudo que contiene 25 % ca. de derivado bis-boc sin purificación adicional en el siguiente paso (1,2 g).

25

27.2 4-(5-(N-(2-(difluorometoxi)fenil)metil-sulfamoil)-2-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disolvió 0,15 g 4-(5-(N-(2-(difluorometoxi)fenil)sulfamoil)-2-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,219 mmol) en 5 ml de dimetilformamida. Se agregó 11,4 mg hidruro de sodio (0,285 mmol, 60 %) y la reacción se agitó a 50 °C durante 20 min. Se agregó 0,018 ml de yoduro de metilo (0,285 mmol) a temperatura ambiente. La agitación fue continua por 16 h a temperatura ambiente, seguida de la adición de 0,018 ml de yoduro de metilo adicional y se agitó durante 16 h. El solvente se evaporó, el residuo disolvió en diclorometano y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó. Se purificó mediante por cromatografía en gel de sílice gel (cartucho-NP de Redisep) con ciclohexano/acetato de etilo (0-50 %) para dar 0,104 g del compuesto del título.

30

35

IEN-EM: 528,2 [M+H]⁺**27.3 Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metoxi-N-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida**

Se disolvió 0,104 g de 4-(5-(N-(2-(difluorometoxi)fenil)metil-sulfamoil)-2-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,197 mmol) en 5 ml de diclorometano. Se agregó 0,296 ml de 2 N ácido clorhídrico acuoso (0,591 mmol) a

40

temperatura ambiente y la reacción se agitó por 16 h y 2 h a 35 °C. Después de la adición de metanol, se agitó de forma continua por 1 h antes que se evaporen los solventes y se codestiló el residuo varias veces con dietiléter para eliminar el ácido clorhídrico residual. El sólido remanente se disolvió en agua (pH 4), se extrajo varias veces con diclorometano, y la capa acuosa liofilizada para dar 0,08 g del compuesto del título.

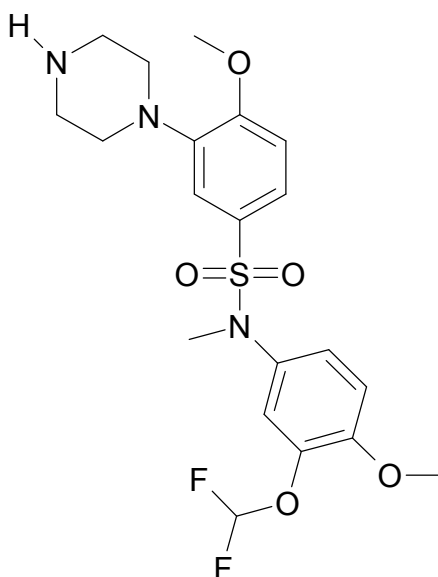
5 IEN-EM: 428,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,3 (s ancho 2H), 7,45 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,0 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,2 (s ancho, 4H), 3,15 (s ancho, 4H), 3,05 (s, 3H).

10 Los Ejemplos 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 39 y 43 se prepararon como se ha descrito para el Ejemplo 27, usando yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de propilo, bromuro de isopropilo o metileno bromuro de ciclopropilo como reactivos de alquilación.

Ejemplo 28

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

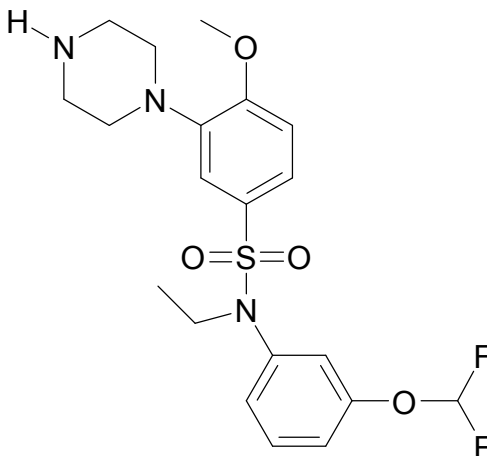


20 IEN-EM: 458,1 [M+H]⁺

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

Ejemplo 29

25 Clorhidrato de N-(3-difluorometoxi-fenil)-N-etil-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



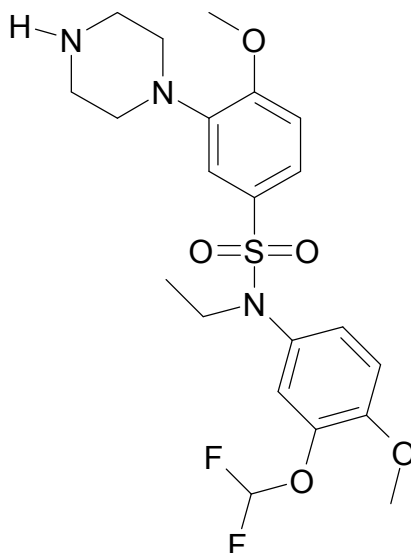
30 IEN-EM: 442,2 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,5 (s ancho, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,1-7,2 (varios m,

2H), 6,9 (d, 1H), 6,8 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,2 (s ancho, 4H), 3,15 (s ancho, 4H), 0,9 (t, 3H).

Ejemplo 30

5 Clorhidrato de N-(3-difluorometoxi-4-metoxi-fenil)-N-etil-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida

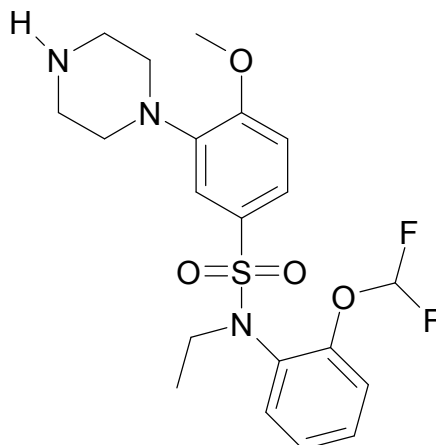


IEN-EM: 472,2 [M+H]⁺

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

Ejemplo 31

15 Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-N-etil-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida

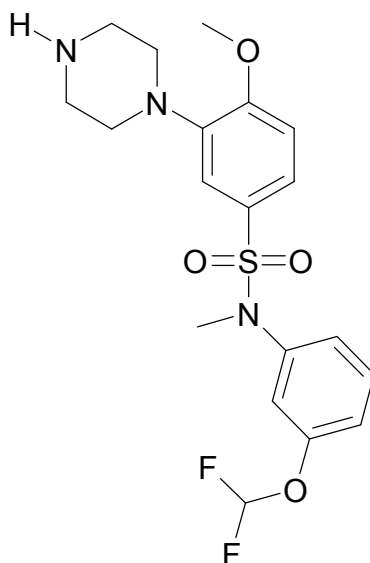


IEN-EM: 442,1 [M+H]⁺

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,5 (s, ancho, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,1-3,25 (s ancho, 8H), 0,95 (t, 3H).

Ejemplo 32

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



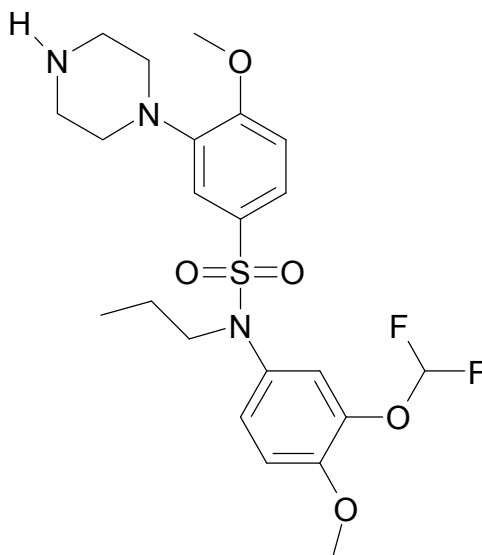
5

IEN-EM: 428,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,6 (s ancho, 2H), 9,0 (s, ancho, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,1-7,2 (m, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,2 (s ancho, 4H), 3,1 (s ancho, 4H), 2,5 (m, 3H).

10

Ejemplo 33

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



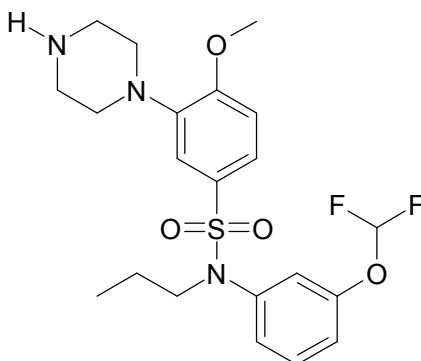
15

IEN-EM: 486,2 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,3 (s ancho, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,0 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (t, 2H), 3,2 (ancho, 4H), 3,1 (ancho, 4H), 1,8 (m, 2H), 0,8 (t, 3H).

20

Ejemplo 34

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



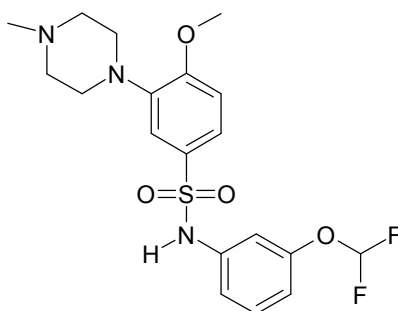
5

IEN-EM: 456,2 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,55 (s ancho, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,2 (ancho, 4H), 3,1 (ancho, 4H), 1,8 (m, 2H), 0,8 (t, 3H).

10

Ejemplo 35

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



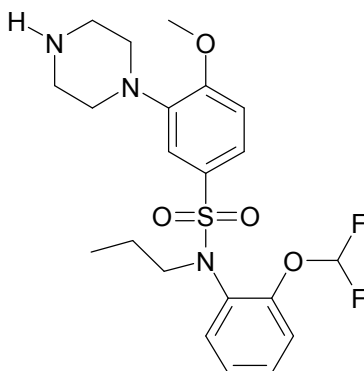
15

IEN-EM: 428,1 [M+H]⁺RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz): δ [ppm] 7,45 (d, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,8-7,0 (varios m, 4H), 6,45 (t, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,0 (s, 4H), 2,6 (s, 4H), 2,35 (s, 3H).

20

Ejemplo 36

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-N-propil-bencensulfonamida



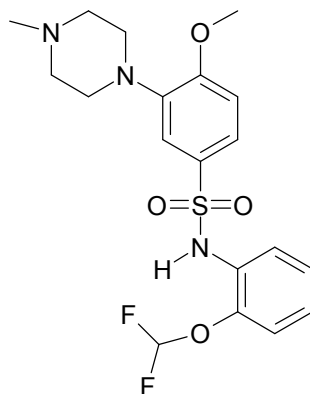
25

IEN-EM: 456,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,0 (ancho, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,9-7,3 (varios m, 6H), 3,9 (s, 3H), 3,4 (t, 2H), 3,2 (ancho, 4H), 3,15 (ancho, 4H), 1,3 (m, 2H), 0,8 (t, 3H).

30

Ejemplo 37

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida



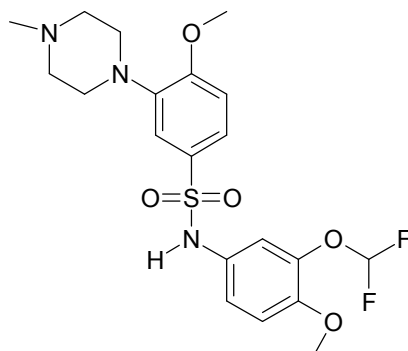
5

IEN-EM: 428,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,5 (s ancho, 1H), 9,7 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,05-7,2 (varios m, 4H), 6,95 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,45 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,8 (d, 3H).

10

Ejemplo 38

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



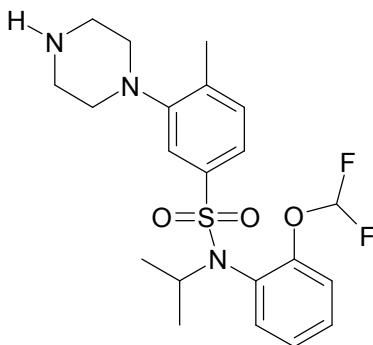
15

IEN-EM: 458,1 [M+H]⁺RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz): δ [ppm] 7,35 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,8 (m, 2H), 6,5 (t, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,2 (ancho, 4H), 2,8 (ancho, 4H), 2,5 (s, ancho, 3H).

20

Ejemplo 39

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-N-isopropil-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



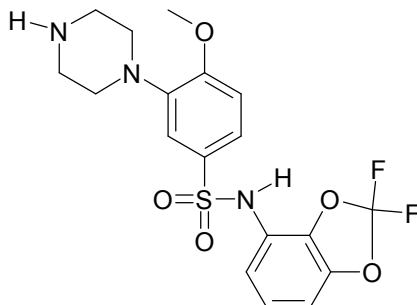
25

IEN-EM: 440,2 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,6 (s ancho, 2H), 6,95-7,55 (varios m, 8H), 4,3 (m, 1H), 3,2 (ancho, 4H), 3,1

(ancho, 4H), 2,3 (s, 3H), 1,0 (d, 3H), 0,9 (d, 3H).

Ejemplo 40

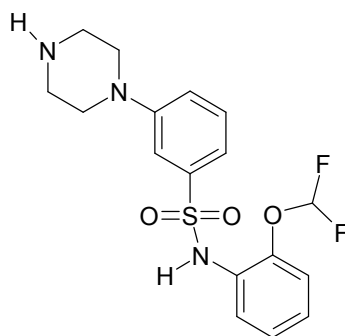
- 5 Clorhidrato de N-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



- 10 IEN-EM: 428,1 [M+H]⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,4 (s, 1H), 9,6 (s ancho, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 6,9 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,2 (ancho, 8H).

Ejemplo 41

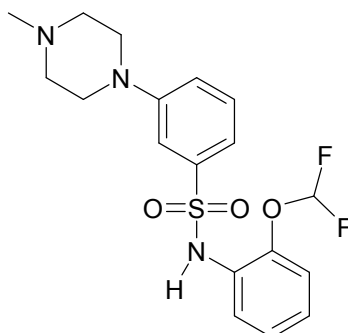
- 15 Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



- 20 IEN-EM: 384,1 [M+H]⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,9 (s, 1H), 9,75 (s ancho, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,1-7,2 (m, 4H), 6,95 (t, 1H), 3,4 (ancho, 4H), 3,15 (ancho, 4H),

Ejemplo 42

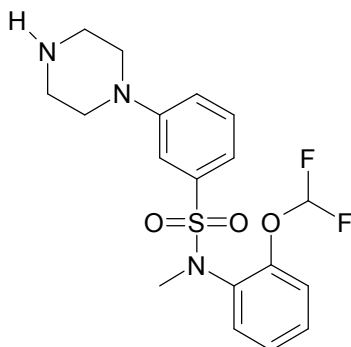
- 25 Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida



- 30 IEN-EM: 398,1 [M+H]⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11,45 (s ancho, 1H), 9,9 (s ancho, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,0 (t, 1H), 3,0-3,9 (ancho, 8H), 2,75 (s, 3H).

Ejemplo 43

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-N-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



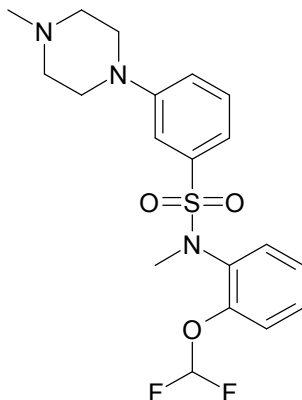
5

IEN-EM: 398,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,5 (s ancho, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 3H), 7,05 (t, 1H), 3,4 (ancho, 4H), 3,2 (ancho, 4H), 3,1 (s, 3H).

10

Ejemplo 44

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-N-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida



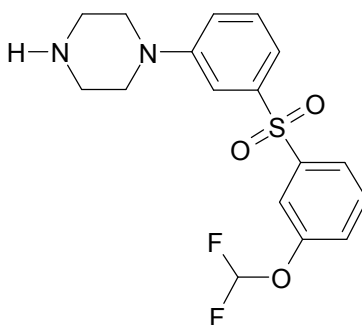
15

IEN-EM: 412,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11,5 (ancho, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,05-7,2 (varios m, 4H), 3,4 (ancho, 8H), 3,1 (s, 3H), 2,8 (s, 3H).

20

Ejemplo 45

Clorhidrato de 1-[3-(3-difluorometoxi-bencensulfonil)-fenil]-piperazina

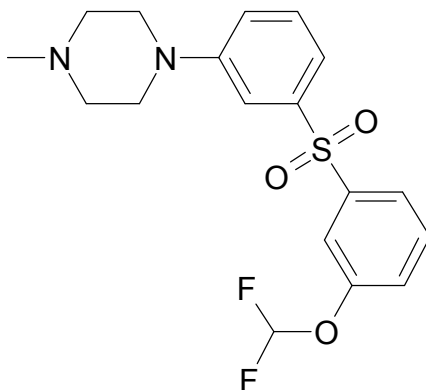


25

IEN-EM: 369,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,6 (s ancho, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,45-7,55 (varios m, 3H), 7,4 (t, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (m, 1H), 3,5 (s ancho, 4H), 3,15 (s ancho, 4H).

Ejemplo 46

Clorhidrato de 1-[3-(3-difluorometoxi-bencensulfonyl)-fenil]-4-metil-piperazina



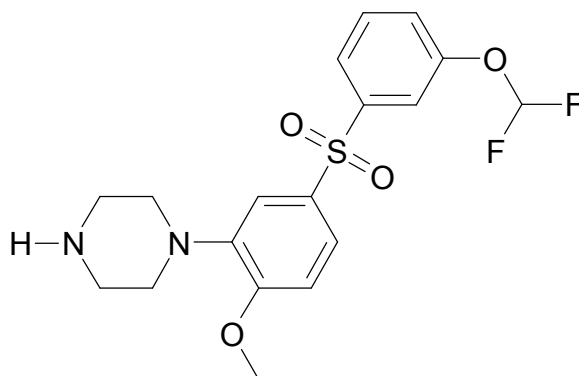
5

IEN-EM: 383,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7,85 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,45-7,55 (varios m, 3H), 7,4 (d, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,3 (d, 1H), 3,95 (d, 2H), 3,65 (d, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,8 (d, 3H).

10

Ejemplo 47

Clorhidrato de 1-[5-(3-difluorometoxi-bencensulfonyl)-2-metoxi-fenil]-piperazina



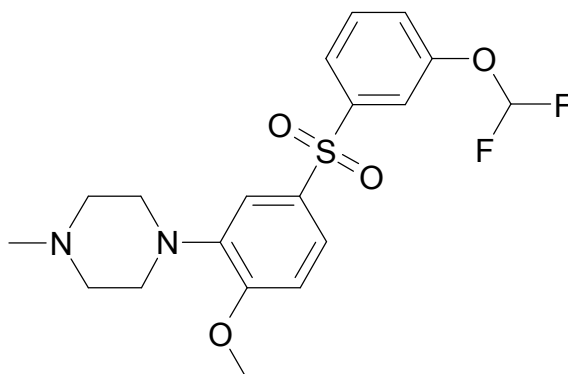
15

IEN-EM: 399,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,5 (s ancho, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,25 (s ancho, 4H), 3,2 (s ancho, 4H).

20

Ejemplo 48

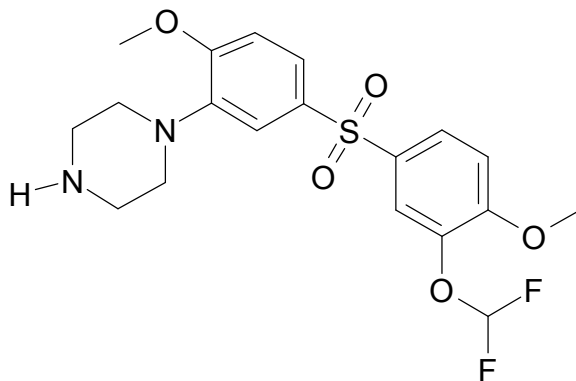
Clorhidrato de 1-[5-(3-difluorometoxi-bencensulfonyl)-2-metoxi-fenil]-4-metil-piperazina



25

IEN-EM: 413,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7,8 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,05-3,2 (m, 4H), 2,8 (s, 3H).**5 Ejemplo 49**

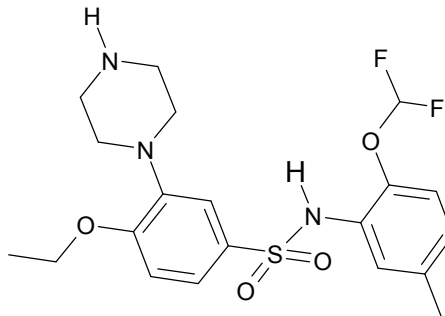
Clorhidrato de 1-[5-(3-difluorometoxi-4-metoxi-bencensulfonyl)-2-metoxi-fenil]-piperazina



10 IEN-EM: 429,2 [M+H]⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,55 (s ancho, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,25 (s ancho, 4H), 3,2 (s ancho, 4H).

15 Ejemplo 50

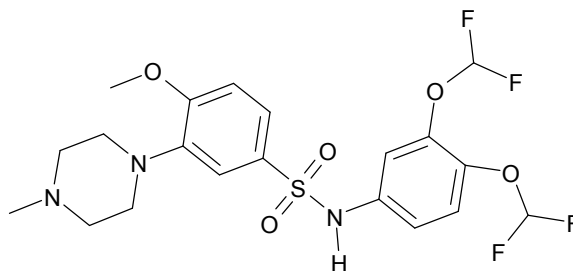
Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-etoxi-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



20 IEN-EM: 442,1 [M+H]⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,7 (ancho, 1H), 9,0 (ancho, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 4,1 (q, 2H), 3,2 (ancho, 4H), 3,15 (ancho, 4H), 2,2 (s, 3H), 1,35 (t, 3H),

25 Ejemplo 51

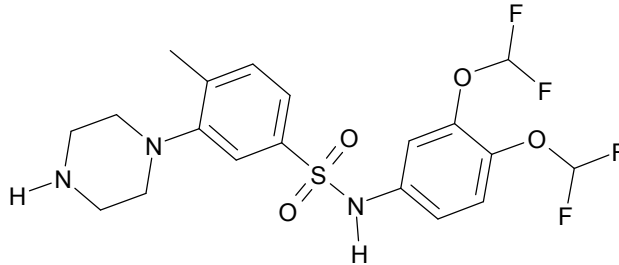
Clorhidrato de N-(3,4-Bis-difluorometoxi-fenil)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida



30 IEN-EM: 494 [M+H]⁺

Ejemplo 52

Clorhidrato de N-(3,4-Bis-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



5

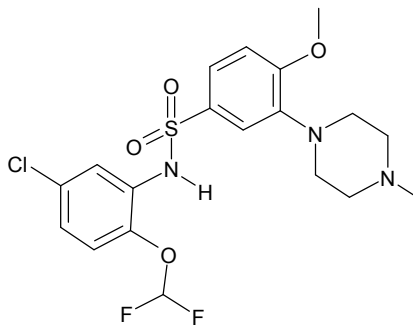
IEN-EM: 464,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,6 (ancho, 1H), 9,6 (ancho, 2H), 7,3-7,45 (m, 3H), 6,9-7,3 (varios m, 5H), 3,2 (ancho, 4H), 3,05 (ancho, 2H), 2,3.

10

Ejemplo 53

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



15

IEN-EM: 462 [M+H]⁺

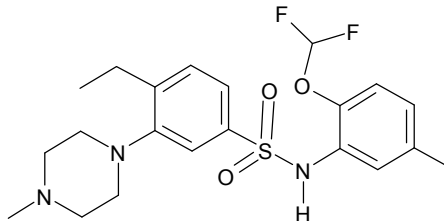
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,5 (ancho, 1H), 10,05 (ancho, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,5 (ancho, 4H), 3,2 (ancho, 2H), 3,0 (ancho, 2H), 2,8 (s, 3H).

20

Ejemplo 54

N-(2-Difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-etil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida

25

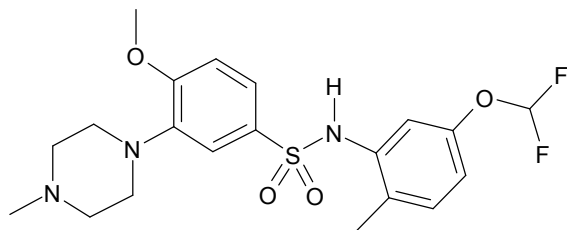


IEN-EM: 440,1 [M+H]⁺

30

Ejemplo 55

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



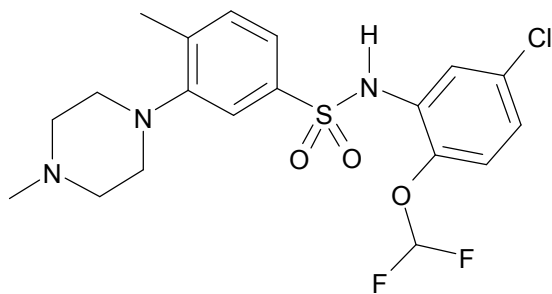
5

IEN-EM: 442,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,6 (ancho, 1H), 9,6 (ancho, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,05-7,25 (varios m, 4H), 6,9 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,1-3,7 (ancho, 8H), 3,4 (s, 3H), 2,0 (s, 3H).

10

Ejemplo 56

Clorhidrato de N-(5-cloro-2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida



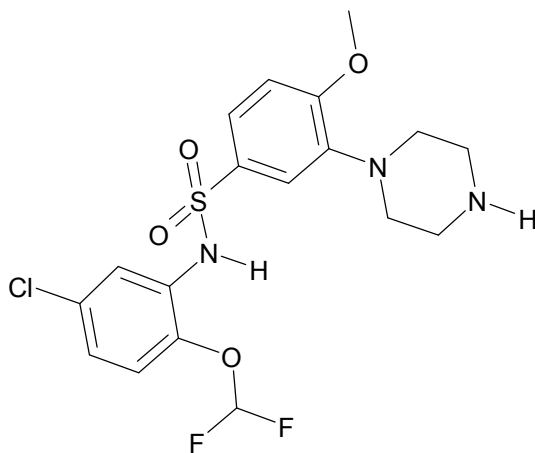
15

IEN-EM: 446,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,4 (muy ancho, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 2,95-3,7 (ancho, 8H), 2,9 (s, 3H), 2,3 (s, 3H).

20

Ejemplo 57

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



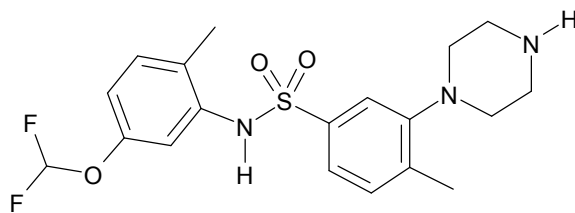
25

IEN-EM: 448,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,05 (s, 1H), 9,1 (ancho, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,2 (ancho, 4H), 3,15 (ancho, 4H).

30

Ejemplo 58

Clorhidrato de N-(5-difluorometoxi-2-metil-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



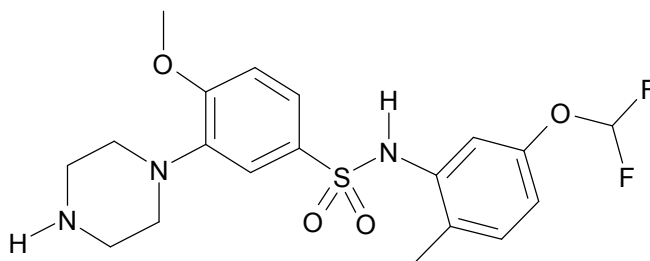
5

IEN-EM: 412,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7,2-7,4 (varios m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,1 (t, 1H), 6,88(d, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,1 (ancho, 4H), 2,9 (ancho, 4H), 2,3 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

10

Ejemplo 59

Clorhidrato de N-(5-Difluorometoxi-2-metil-fenil)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



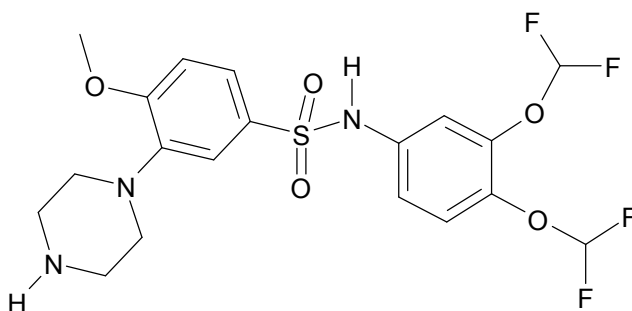
15

IEN-EM: 428,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,65-9,8 (ancho, 3H), 7,3 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,15 (ancho, 8H), 1,95 (s, 3H).

20

Ejemplo 60

Clorhidrato de N-(3,4-Bis-difluorometoxi-fenil)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



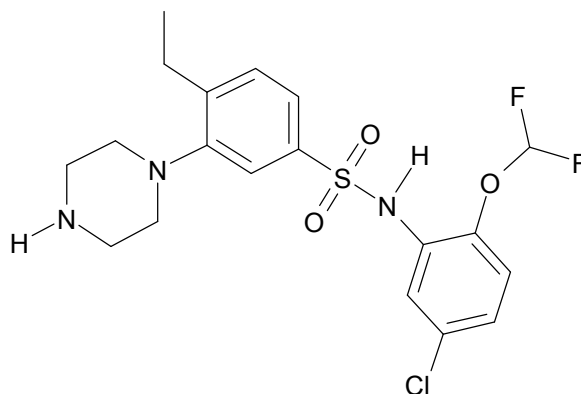
25

IEN-EM: 480,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,55 (s, 1H), 9,5 (s, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,9-7,15 (m, 5H), 3,9 (s, 3H), 3,2 (ancho, 8H).

30

Ejemplo 61

Clorhidrato de N-(5-cloro-2-difluorometoxi-fenil)-4-etil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



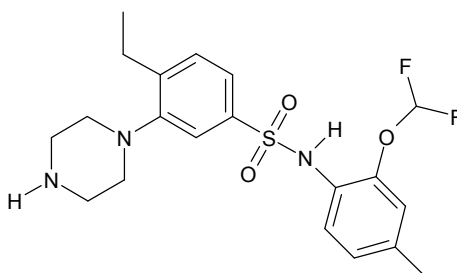
5

IEN-EM: 446 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,25 (ancho, 1H), 9,55 (ancho, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 3,25 (ancho, 4H), 3,05 (ancho, 4H), 2,7 (q, 2H), 1,2 (t, 3H).

10

Ejemplo 62

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-etil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



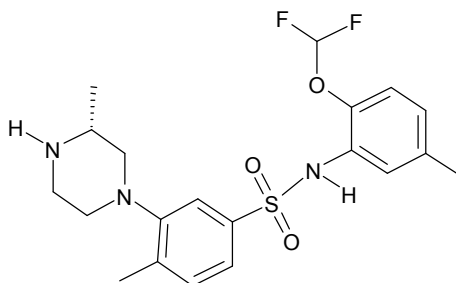
15

IEN-EM: 426.1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,5 (ancho, 2H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,1 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,9 (t, 1H), 3,2 (ancho, 4H), 3,0 (ancho, 4H), 2,68 (q, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,18 (t, 3H).

20

Ejemplo 63

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-metil-3-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida



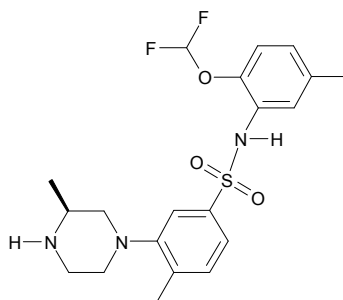
25

IEN-EM: 426.2 [M+H]⁺RMN ¹H (metanol-d₄, 400 Hz): δ [ppm] 7,3-7,45 (m, 4H), 6,9-7,05 (m, 2H), 6,4 (t, 1H), 2,7-3,7 (varios m, 7H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 1,4 (d, 3H).

30

Ejemplo 64

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-metil-3-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida



5

IEN-EM: 426.2 [M+H]⁺

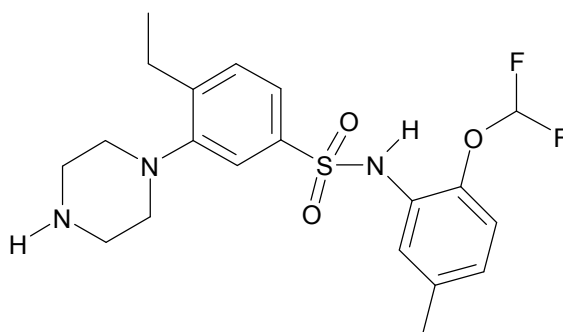
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,85 (s, 1H), 9,65 (ancho, 1H), 9,4 (ancho, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,95-7,0 (m, 2H), 7,0 (t, 1H), 3,4 (ancho, 3H), 3,1 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,3 (d, 3H).

10

Ejemplo 65

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-etil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida

15



IEN-EM: 426.1 [M+H]⁺

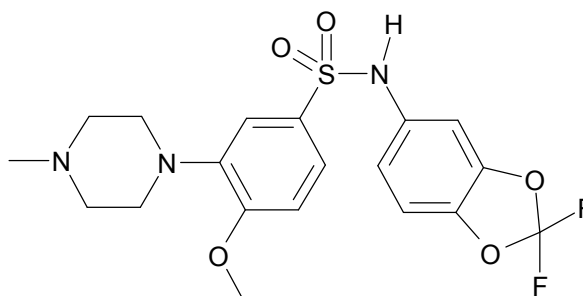
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,85 (ancho, 1H), 9,6 (ancho, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,95-7,0 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 3,22 (ancho, 4H), 3,02 (ancho, 4H), 2,68 (q, 2H), 2,2 (s, 3H), 1,15 (t, 3H).

20

Ejemplo 66

Clorhidrato de N-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida

25



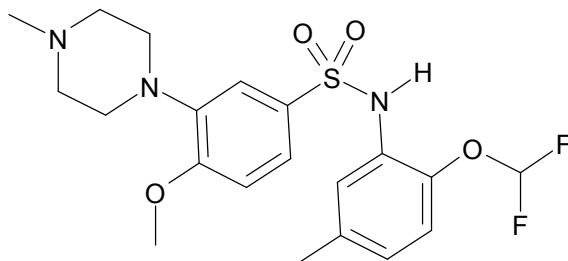
IEN-EM: 442.1 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,1 (ancho, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,9 (ancho, 4H), 2,45 (ancho, 4H), 2,2 (s, 3H).

30

Ejemplo 67

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



5

Se disolvió 0,429 g N-(2-difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-metoxi-3-(piperazin-1-il)-bencensulfonamida (1,004 mmol) en 5 ml de diclorometano. Se agregó 0,086 ml de ácido acético (1,505 mmol) y 0,319 g de triacetoxiborohidruro de sodio (3,01 mmol). Después de agitar durante 10 min., se agregó 0,083 ml de solución de formaldehído acuosa (3,01 mmol) y la reacción se agitó por 72 h a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice preparativa (cartucho Super Flash (Interchim)) usando un diclorometano (+0,1 % de trietilamina) y gradiente de metanol como eluyente. Se combinaron las fracciones que contenían el producto, se evaporaron los solventes, y el producto se convirtió en sal de clorhidrato por adición de ácidos hidroclicóricos en dietiléter y la subsiguiente evaporación hasta la sequedad (da 0,169 g de producto).

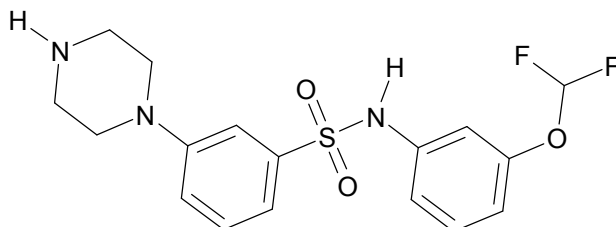
15 IEN-EM: 442.1 [M+H]⁺

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

Ejemplo 68

20

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



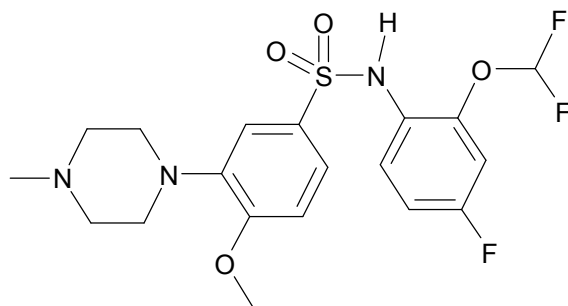
25 IEN-EM: 384.1 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,6 (s, 1H), 9,85 (ancho, 1H), 9,45 (ancho, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,2-7,35 (m, 3H), 7,2 (t, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,15-3,65 (ancho, 8H).

Ejemplo 69

30

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-4-fluoro-fenil)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida

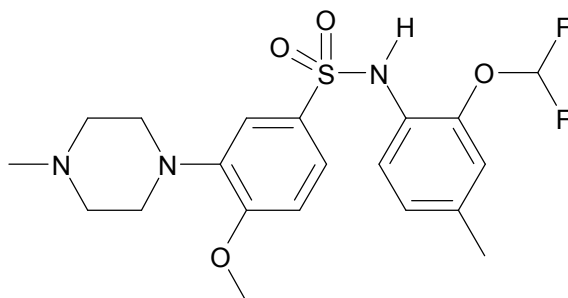


35 IEN-EM: 446,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,85 (ancho, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,2-7,35 (m, 3H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,07 (t, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,5 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,85 (s, 3H).

Ejemplo 70

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida



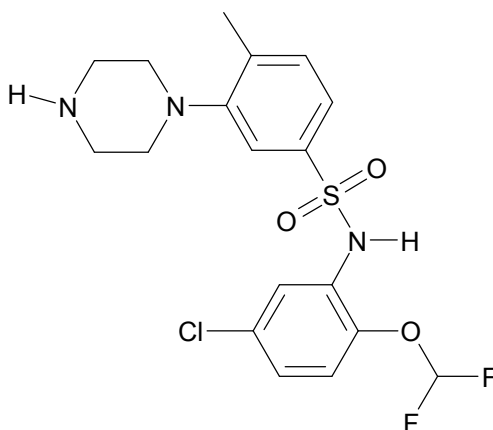
5

IEN-EM: 442,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11,2 (ancho, 1H), 9,6 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,9-7,0 (varios m, 2H), 6,92 (t, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,45 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

10

Ejemplo 71

Clorhidrato de N-(5-cloro-2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



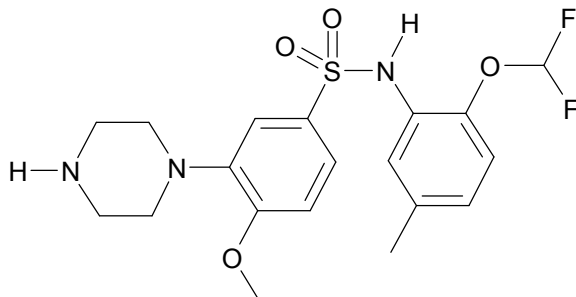
15

IEN-EM: 432,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,3 (s, 1H), 9,75 (ancho, 2H), 7,15-7,5 (varios m, 6H), 7,05 (t, 1H), 3,2 (ancho, 4H), 3,07 (ancho, 4H), 2,3 (s, 3H).

20

Ejemplo 72

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



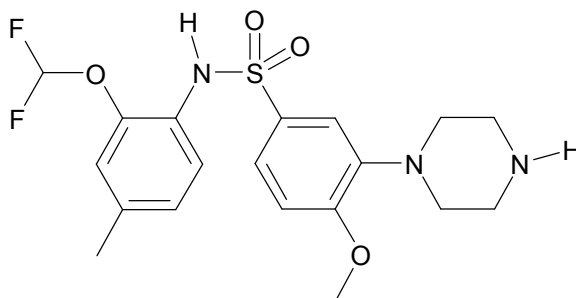
25

IEN-EM: 428,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 463,9306 RMN 1H (DMSO-d₆, 400 Hz): d [ppm] 9,7 (ancho, 1H), 9,6 (ancho, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,9-7,0 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,1-3,25 (ancho, 8H), 2,2 (s, 3H).

30

Ejemplo 73

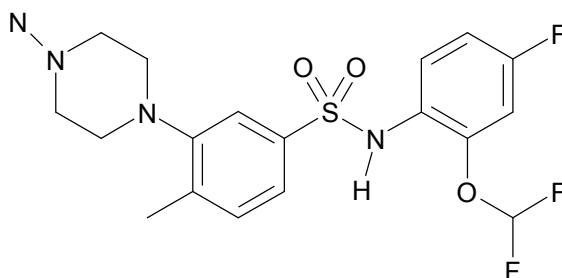
Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



5

IEN-EM: 428,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7,3 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,8-2,95 (ancho, 8H) 2,2 (s, 3H).**Ejemplo 74**

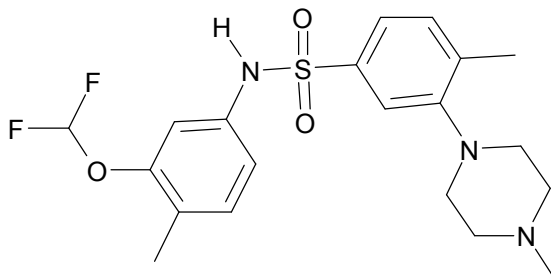
Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-4-fluoro-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



15

IEN-EM: 416,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7,15-7,35 (varios m, 4H), 7,1 (t, 1H), 6,8-6,95 (m, 2H), 3,0 (ancho, 4H), 2,85 (ancho, 4H), 2,2 (s, 3H).**Ejemplo 75**

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



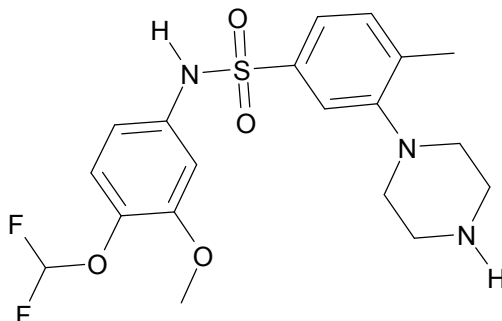
25

IEN-EM: 426,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11,35 (ancho, 1H), 10,4 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 3,5 (ancho, 2H), 3,2 (ancho, 2H), 3,1 (ancho, 4H), 2,8 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,1 (s, 3H).

30

Ejemplo 76

N-(4-Difluorometoxi-3-metoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



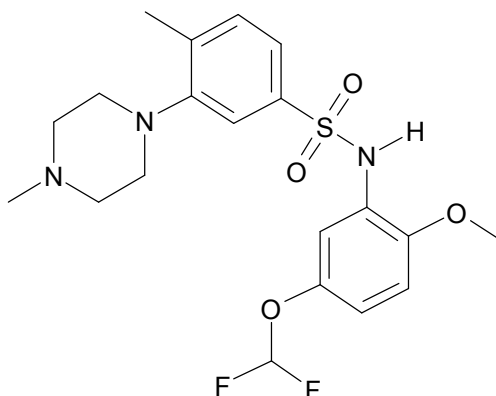
5

IEN-EM: 428,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,4 (ancho, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,9 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,25 (ancho, 4H), 3,0 (ancho, 4H), 2,25 (s, 3H).

10

Ejemplo 77

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



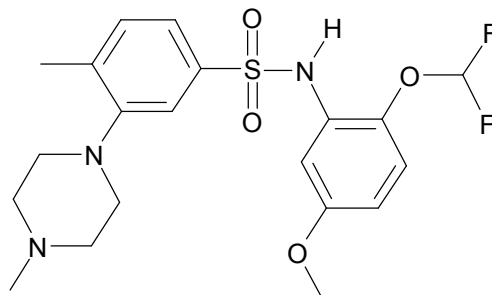
15

IEN-EM: 442,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,6 (s, 1H), 7,3-7,45 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,95 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,55 (ancho, 2H), 3,2 (ancho, 4H), 2,9 (ancho, 2H), 2,9 (s, 3H), 2,3 (s, 3H).

20

Ejemplo 78

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



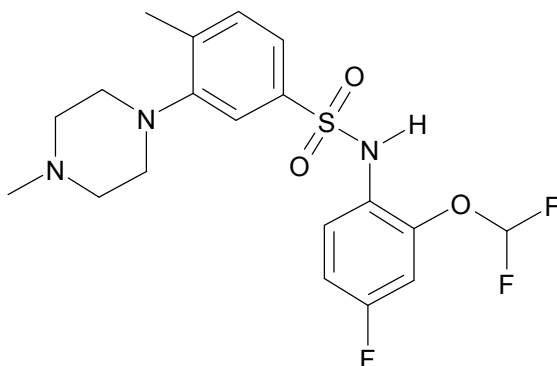
25

IEN-EM: 442,1 [M+H]⁺RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz): δ [ppm] 7,5 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,6 (d, 1H), 6,2 (t, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 2,3 (s, 3H).

30

Ejemplo 79

Trifluoroacetato de N-(2-difluorometoxi-4-fluoro-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida



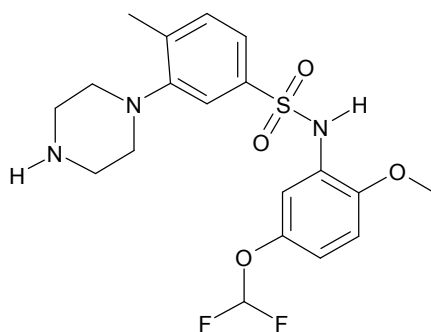
5

IEN-EM: 430,1 [M+H]⁺RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz): δ [ppm] 7,63 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,27 (t, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,95-3,2 (ancho, 4H), 2,9 (s, 3H), 2,3 (s, 3H).

10

Ejemplo 80

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



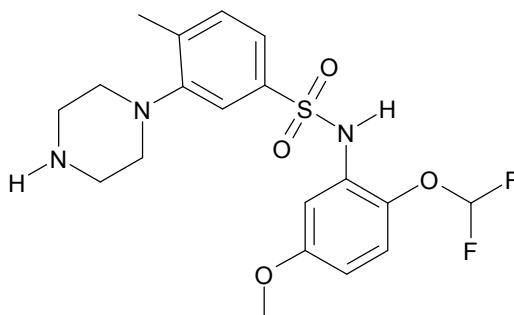
15

IEN-EM: 428,1 [M+H]⁺RMN ¹H (CDCl₃, 400 Hz): δ [ppm] 9,8 (ancho, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,1 (s, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,7 (m, 1H), 6,45 (t, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,35 (ancho, 4H), 3,1 (ancho, 4H), 2,3 (s, 3H).

20

Ejemplo 81

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



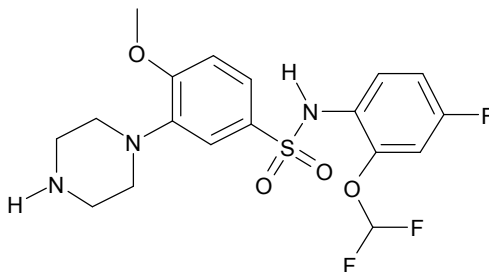
25

IEN-EM: 428,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,7 (ancho, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,7 (d, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,2 (ancho, 4H), 3,05 (ancho, 4H), 2,3 (s, 3H).

30

Ejemplo 82

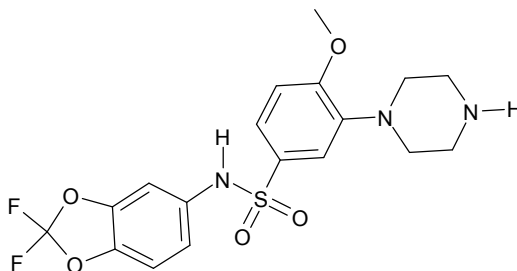
Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-4-fluoro-fenil)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



5 IEN-EM: 432,1 [M+H]⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7,15-7,35 (varios m, 3H), 6,9-7,05 (varios m, 3H), 6,85-7,15 (t, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 3,0 (m, 4H).

Ejemplo 83

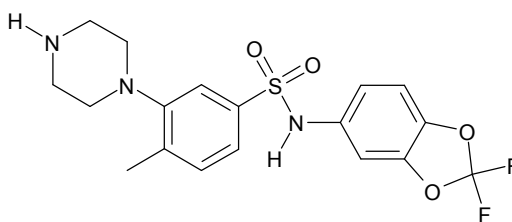
Clorhidrato de N-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida



15 IEN-EM: 428,1 [M+H]⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7,35 (d, 1H), 7,15-7,2 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,85-3,0 (ancho, 8H).

Ejemplo 84

Clorhidrato de N-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida

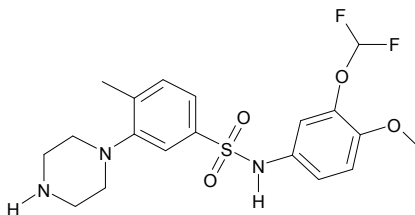


25 IEN-EM: 412,1 [M+H]⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,4 (s, 1H), 9,25 (ancho, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,25 (ancho, 4H), 3,05 (ancho, 4H), 2,3 (s, 3H).

30

Ejemplo 85

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



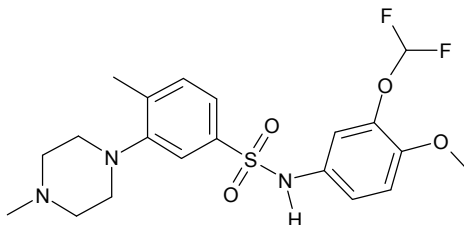
5

IEN-EM: 428,2 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 8,8-10,4 (muy ancho, 3H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,03 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,85-7,0 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,2 (ancho, 4H), 3,05 (ancho, 4H), 2,25 (s, 3H).

10

Ejemplo 86

Clorhidrato de N-(3-Difluorometoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida



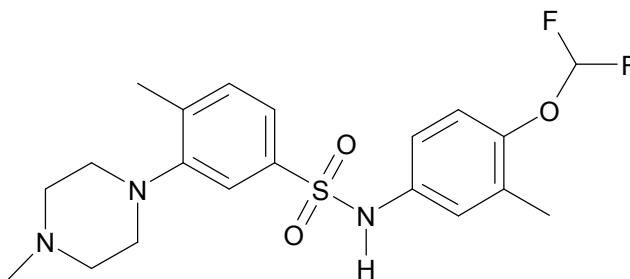
15

IEN-EM: 443,2 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11,3 (muy ancho, 1H), 10,15 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,05-3,5 (ancho, 8H), 2,8 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

20

Ejemplo 87

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



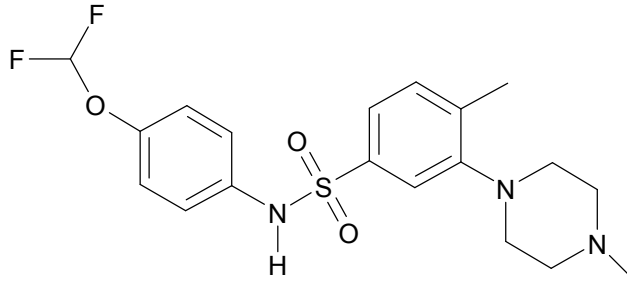
25

IEN-EM: 427,1 [M+H]⁺RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,3 (s ancho, 1H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 3,4 (ancho, 4H), 3,1 (ancho, 4H), 2,8 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,1 (s, 3H).

30

Ejemplo 88

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



5

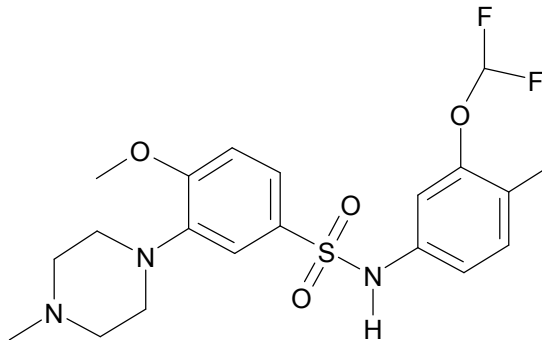
IEN-EM: 413,2 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,25 (s ancho, 1H), 7,3-7,4 (m, 3H), 7,1 (dd, 2H), 7,05 (dd, 2H), 7,05 (t, 1H), 3,4 (ancho, 4H), 3,1 (ancho, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,3 (s, 3H).

10

Ejemplo 89

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



15

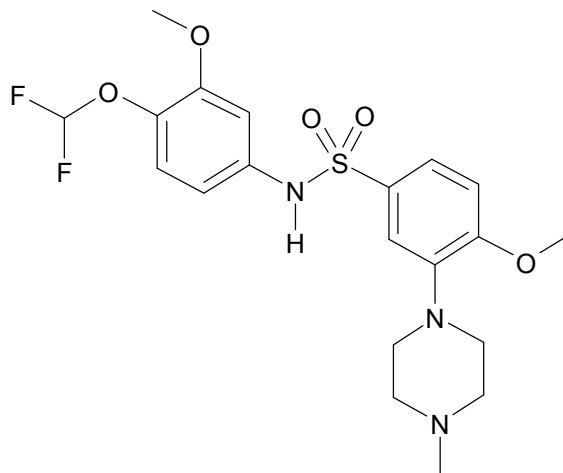
IEN-EM: 442,2 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,2 (s ancho, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,0-3,6 (ancho, 8H), 2,8 (s, 3H), 2,1 (s, 3H).

20

Ejemplo 90

N-(4-Difluorometoxi-3-metoxi-fenil)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida



25

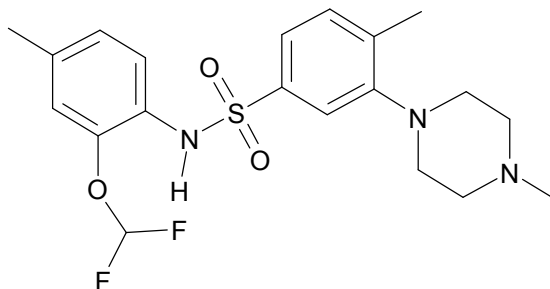
IEN-EM: 458,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7,42 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,9 (d, 1H), 6,9 (t, 1H), 6,7 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,1 (ancho, 4H), 2,9 (ancho, 4H), 2,5 (s, 3H).

Ejemplo 91

5

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida

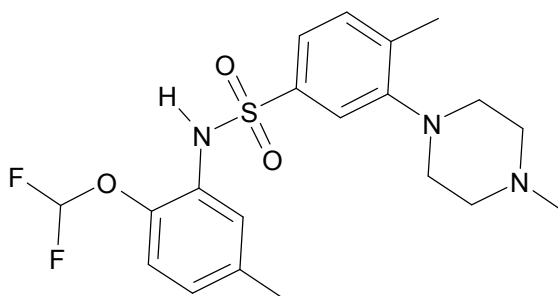


10 IEN-EM: 427,1 [M+H]⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11,3 (ancho, 1H), 9,7 (s ancho, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,1 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,9 (t, 1H), 3,0-3,5 (ancho, 8H), 2,8 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 92

15

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida

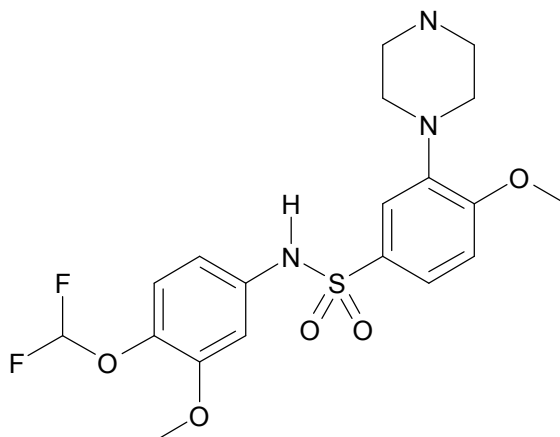


20 IEN-EM: 427,5 [M+H]⁺
 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11,3 (ancho, 1H), 9,8 (s ancho, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,9 (t, 1H), 3,0-3,5 (ancho, 8H), 2,8 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,2 (s, 3H).

Ejemplo 93

25

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



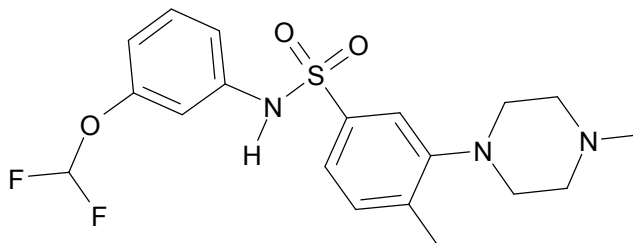
30 IEN-EM: 444,1 [M+H]⁺

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 Hz): δ [ppm] 8,4 (ancho, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,0-7,15 (m, 2H), 6,85-7,0 (m, 2H), 6,7 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,0 (ancho, 8H).

Ejemplo 94

5

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

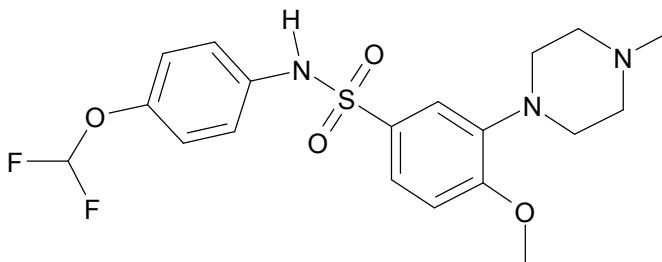


10 IEN-EM: 412,1 [M+H]⁺
 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 Hz): δ [ppm] 10,5 (s ancho, 1H), 7,2-7,4 (varios m, 3H), 7,15 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 3,0-3,5 (ancho, 8H), 2,8 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 95

15

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

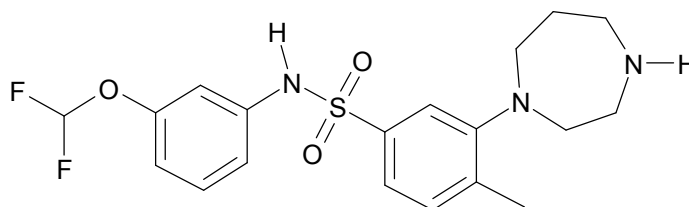


20 IEN-EM: 428,1 [M+H]⁺
 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 Hz): δ [ppm] 11,3 (ancho, 1H), 10,2 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,15 (dd, 2H), 7,07 (m, 3H), 7,1 (t, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (ancho, 4H), 3,1 (ancho, 4H), 2,8 (s, 3H).

Ejemplo 96

25

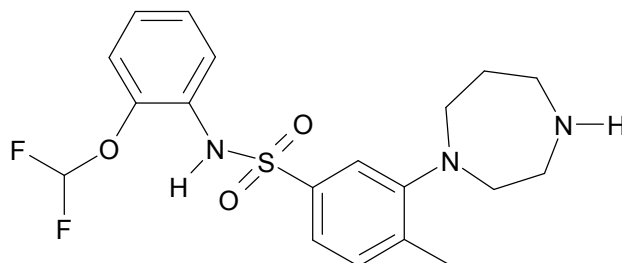
Clorhidrato de 3-[1,4]diazepan-1-il-N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-bencensulfonamida



30 IEN-EM: 412,1 [M+H]⁺
 RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 Hz): δ [ppm] 10,53 (s, 1H), 9,55 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 3H), 7,15 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 3,25 (ancho, 6H), 3,05 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (ancho, 2H).

Ejemplo 97

Clorhidrato de 3-[1,4]diazepan-1-il-N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-bencensulfonamida



5

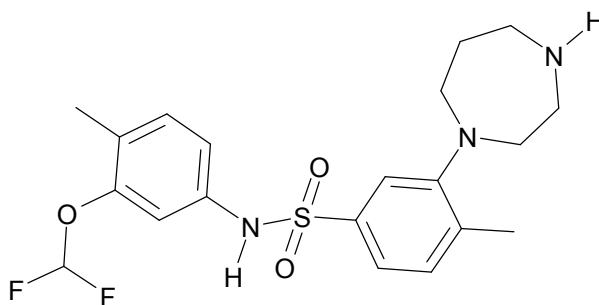
IEN-EM: 412,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,8 (s, 1H), 9,4 (s, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,2-7,35 (m, 3H), 7,1-7,2 (m, 3H), 6,9 (t, 1H), 3,25 (ancho, 6H), 3,05 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,05 (ancho, 2H).

10

Ejemplo 98

Clorhidrato de 3-[1,4]diazepan-1-il-N-(3-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metil-bencensulfonamida



15

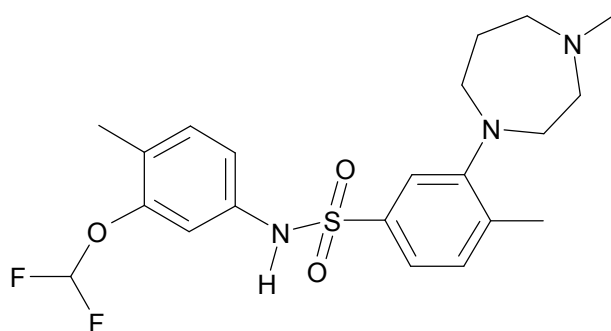
IEN-EM: 426,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10,3 (s, 1H), 9,45 (s, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,3 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 3,25 (ancho, 6H), 3,05 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 2,05 (ancho, 2H).

20

Ejemplo 99

Clorhidrato de N-(3-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metil-3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-bencensulfonamida

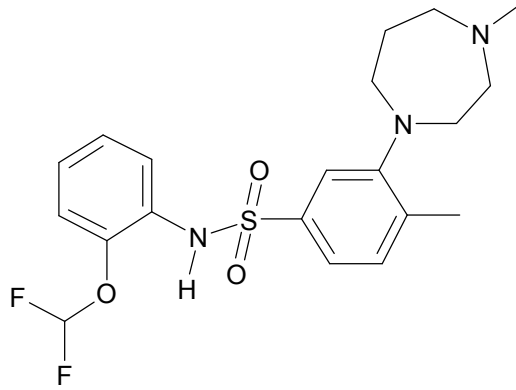


25

IEN-EM: 440,2 [M+H]⁺

Ejemplo 100

Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-bencensulfonamida



5

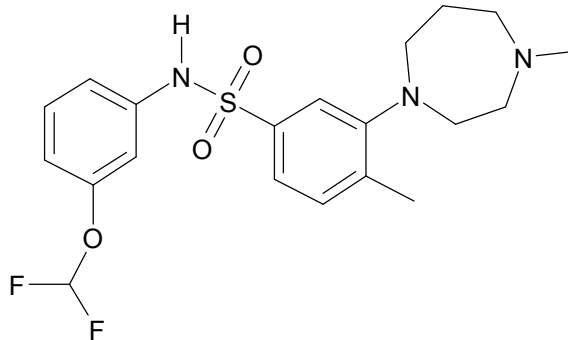
IEN-EM: 426,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,5-11,0 (muy ancho, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,2-7,35 (m, 3H), 7,1-7,2 (m, 3H), 6,93 (t, 1H), 3,4 (ancho, 6H), 3,05 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,15 (ancho, 2H).

10

Ejemplo 101

Clorhidrato de N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-bencensulfonamida

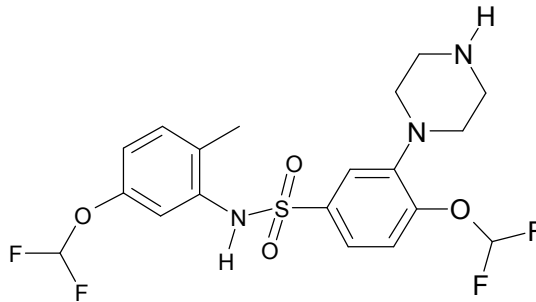


15

IEN-EM: 426.2 [M+H]⁺

Ejemplo 102

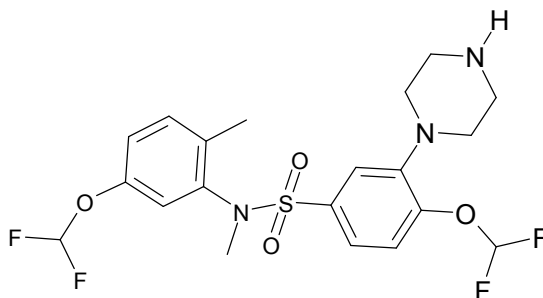
N-(5-Difluorometoxi-2-metilfenil)-4-difluorometoxi-3-piperazin-1-il bencensulfonamida



25

Ejemplo 103

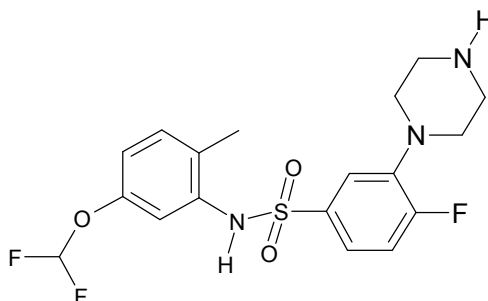
N-(5-Difluorometoxi-2-metilfenil)-4-difluorometoxi-N-metil-3-piperazin-1-il bencensulfonamida



5

Ejemplo 104

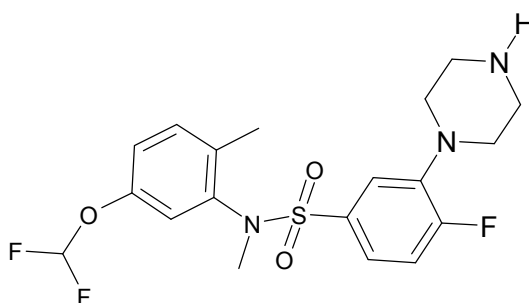
N-(5-Difluorometoxi-2-metilfenil)-4-fluoro-3-piperazin-1-il bencensulfonamida



10

Ejemplo 105

15 N-(5-Difluorometoxi-2-metilfenil)-4-fluoro-N-metil-3-piperazin-1-il bencensulfonamida



20

III. Investigaciones biológicas

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

1. Preparación de membranas por tratamiento con ultrasonido y centrifugación diferencial

25 Se lavaron células provenientes de líneas de células clonales estables que expresaban el correspondiente receptor (receptores 5-HT₆, α₁-adrenérgico, de dopamina D₂ o de histamina H₁) con PBS (sin Ca⁺⁺, Mg⁺⁺) y se cosecharon en PBS con EDTA al 0,02 %. Las células se recolectaron por centrifugación a 500 g durante 10 min a 4 °C, se lavaron con PBS y se centrifugaron (500 g, 10 min. 4 °C). Las pellas se almacenaron a -80 °C hasta su uso. Para la preparación de membranas, la pella de células descongelado se resuspendió en solución amortiguadora con sacarosa (sacarosa 0,25 M, Hepes 10 mM (pH 7,4), fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM (PMSF) en DMSO, Pepstatina-A 5 µg/ml, EDTA 3 mM, bacitracina al 0,025 %) helada y se homogeneizó con un sonicador Branson W-250 (Ajuste: temporizador 4; control de salida 3; constante de ciclo de trabajo; 2 a 3 ciclos). La ruptura de las células se verificó con la ayuda de un microscopio. Las células que quedaron sin romper se agruparon en pellas a 1.000 g durante 10 min a 4 °C. Luego se centrifugó el sobrenadante de solución amortiguadora con sacarosa a 60.000 g durante 1 h a 4 °C (Beckman Ultracentrifuge XL 80). La pella se resuspendió en 30 ml de solución amortiguadora

35

con Tris (TRIS 20 mM (pH 7,4), Pepstatina A 5 µg/ml, PMSF 0,1 mM, EDTA 3 mM) helada pipeteando con una pipeta serológica de 10 ml y se centrifugó durante 1 hora a 4 °C a 60.000 g. Se llevó a cabo una resuspensión final en un pequeño volumen de solución amortiguadora con Tris (según se acaba de definir) helada presionando a través de una pipeta serológica seguido de tratamiento con ultrasonido con un sonicador Branson W-250 (Ajuste: temporizador 1; control de salida 3; constante de ciclo de trabajo; 1 ciclo). Se determinó la concentración de proteínas (conjunto de elementos BCA; Pierce) y se reservaron alícuotas a -80 °C o en nitrógeno líquido para su almacenamiento a largo plazo.

2. Experimentos de unión al receptor

Todos los experimentos de unión al receptor se llevaron a cabo en la correspondiente tampón de ensayo en un volumen total de 200 µl en presencia de diversas concentraciones del compuesto de prueba (10^{-5} M a 10^{-9} M, dilución en serie 10X, determinaciones por duplicado). Los ensayos se terminaron por filtración sobre placas Packard Unifilter (GF/C o GF/B) embebidas previamente con polietilénimina (PEI AL 0,1 % o 0,3 %) con una cosechadora Tomtec MachIII U para placas de 96 cavidades. Después de secar las placas durante 2 horas a 55 °C en una cámara de secado se agregó el cóctel de centelleo (BetaPlate Scint; Perkin Elmer). Se midió la radioactividad en una Microbeta Trilux dos horas después del agregado de la mezcla de centelleo. Los datos derivados del contador de centelleo líquido fueron analizados por medio de análisis de regresión no lineal iterativa con el uso del Sistema de Análisis Estadístico [*Statistical Analysis System*] (SAS): un programa similar a "LIGAND", descrito por Munson y Rodbard (*Analytical Biochemistry* 107, 220-239 (1980).

a) Ensayo de unión al receptor 5-HT₆

Se cultivaron células HEK293 que expresaban de manera estable el receptor h-5-HT₆ (Secuencia de Referencia de NCBI: XM 001435) en medio RPMI1640 suplementado con HEPES 25 mM, suero fetal bovino al 10 % y glutamina 1 - 2 mM. La preparación de membranas se realizó según se describe en la sección 1. Para dichas membranas, se determinó una K_D de 1,95 nM para el [³H]-LSD (dietilamida del ácido lisérgico; Amersham, TRK1038) por medio de experimentos de unión a saturación. El mismo día del ensayo, las membranas se descongelaron, se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 5 mM, ácido ascórbico al 0,1 %, pargilina 10 µM, pH 7,4) hasta una concentración de 8 µg de proteína/ensayo y se homogeneizó mezclando suavemente con mezcladora de vórtice. Para los estudios de inhibición, se incubó [³H]-dietilamida del ácido lisérgico 1 nM en presencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba en tampón de ensayo. No hubo definición de unión específica con metiotepina 1 µM. La reacción de unión se llevó a cabo durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Durante la incubación, las placas se agitaron a 100 rpm sobre un agitador de placas y se terminó por filtración sobre placas Packard Unifilter GF/C (PEI al 0,1 %), seguido por 2 ciclos de lavado con solución de Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 5 mM helada.

b) Ensayo de unión al receptor de dopamina D₂

Se cultivaron células HEK293 que expresaban de manera estable al receptor de dopamina D₂ (Secuencia de Referencia de NCBI: NM_000795) en medio RPMI1640 suplementado con HEPES 25 mM, suero fetal bovino al 10 % y glutamina 1-2 mM. La preparación de membranas se realizó según se describe en la sección 1. Para dichas membranas se determinó una K_D de 0,22 nM para la [¹²⁵I]-yodoespiperona (Perkin Elmer Life Sciences, NEX284) por medio de experimentos de unión a saturación. El mismo día del ensayo, las membranas se descongelaron, se diluyeron en un tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, MgCl₂ 5 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1,5 mM, pH 7,4) hasta una concentración de 15 µg de proteína/ensayo y se homogeneizaron mezclando suavemente con mezcladora de vórtice. Para los estudios de inhibición, se incubó [¹²⁵I]-yodoespiperona 0,01 nM (Perkin Elmer Life Sciences, NEX284) en presencia de diversas concentraciones de compuesto de ensayo en tampón de ensayo. No hubo definición de unión específica con haloperidol 1 µM. La reacción de unión se llevó a cabo durante 1 hora a temperatura ambiente y se terminó por filtración sobre placas Packard Unifilter GF/B (PEI al 0,1 %), seguido por 6 ciclos de lavado con una solución de polietilenglicol al 7 % enfriada con hielo.

c) Ensayo de unión al receptor α₁-adrenérgico

Se cultivaron células CHO-K₁ que expresaban de manera estable el receptor α₁-adrenérgico (Secuencia de Referencia de NCBI: NM_033303) en medio RPMI1640 suplementado con HEPES 25 mM, suero fetal bovino al 10 % y glutamina 1-2 mM. La preparación de membranas se realizó según se describe en la sección 1. Para dichas membranas se determinó una K_D de 0,12 nM para [³H]-prazosina (Perkin Elmer Life Sciences, NET823) por medio de experimentos de unión a saturación. El mismo día del ensayo, las membranas se descongelaron, se diluyeron en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4) hasta una concentración de 4 µg de proteína/ensayo y se homogeneizaron mezclando suavemente con agitación por vórtice. Para los estudios de inhibición, se incubó [³H]-prazosina 0,1 nM (Perkin Elmer Life Sciences, NET823) en presencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba en tampón de ensayo. No hubo definición de unión específica con fentolamina 1 µM. La reacción de unión se llevó a cabo durante 1 hora a temperatura ambiente y se terminó por filtración sobre placas Packard Unifilter GF/C (PEI al 0,1 %), seguido por 3 ciclos de lavado con tampón de ensayo helado.

d) Ensayo de unión al receptor H₁

Se cultivaron células CHO-K₁ que expresaban de manera estable el receptor de histamina H₁ (Euroscreen-ES-390-C, Secuencia de Referencia de NCBI: NM_000861) en medio RPMI1640 suplementado con HEPES 25 mM, suero fetal bovino al 10 % y glutamina 1-2 mM. La preparación de membranas se realizó según se describe en la sección 1. Para dichas membranas se determinó una K_D de 0,83 nM para [³H]-pirilamina (Perkin Elmer Life Sciences, NET594) por medio de experimentos de unión a saturación. El mismo día del ensayo, las membranas se descongelaron, se diluyeron en tampón de ensayo (Na₂HPO₄ 50 mM, KH₂PO₄ 50 mM, pH 7,4) hasta una concentración de 6 µg de proteína/ensayo y se homogeneizaron mezclando suavemente con mezclador por vórtice. Para los estudios de inhibición, se incubó [³H]-pirilamina 1 nM (Perkin Elmer Life Sciences, NET594) en presencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba en tampón de ensayo. No hubo definición de unión específica con pirilamina 1 µM. La reacción de unión se llevó a cabo durante 50 minutos a temperatura ambiente y se terminó por filtración sobre placas Packard Unifilter GF/C (0,3 % PEI), seguido por 2 ciclos de lavado con tampón de ensayo helada.

3. Análisis de los datos

Los datos derivados del contador de centelleo líquido fueron analizados por medio de análisis de regresión no lineal iterativa con el uso del Sistema de Análisis Estadístico [*Statistical Analysis System*] (SAS): un programa similar a "LIGAND", descrito por Munson y Rodbard (*Anal. Biochem.*, 1980, 107, 220-239). El ajuste se llevó a cabo de acuerdo con las fórmulas descritas por Feldman (*Anal. Biochem.* 1972, 48, 317-338). Los valores de CI₅₀, nH y K_i se expresaron como medias geométricas. Para los receptores con una baja afinidad por el compuesto de prueba, donde la mayor concentración del compuesto de prueba inhibió menos del 30 % de la unión específica del radioligando, los valores K_i se determinaron de acuerdo con la ecuación de Cheng y Prusoff (*Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 2099-2108) y se expresaron como mayor que (>).

Los resultados de los estudios de unión al receptor se expresaron como constantes de unión al receptor K_i(5-HT₆), K_i(D₂), K_i(α₁-adrenérgico) y K_i(H₁), respectivamente, según se describió aquí anteriormente, y se indica en la tabla I.

En dichas pruebas, los compuestos de acuerdo con la invención muestran muy buenas afinidades por el receptor 5-HT₆ (K_i < 500 nM o < 100 nM o < 50 nM o < 20 nM y con frecuencia < 10 nM). Además, dichos compuestos se unen de manera selectiva al receptor 5-HT₆, en comparación con la afinidad por los receptores D₂, α₁-adrenérgico o H₁. Estos compuestos muestran poca afinidad por los receptores D₂, α₁-adrenérgico o H₁ (K_i > 500 nM o > 1000 nM y con frecuencia > 10000 nM).

35	Ejemplo 1: K _i (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 5: K _i (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 6: K _i (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 7: K _i (5HT ₆)	<50 nM
40	Ejemplo 8: K _i (5HT ₆)	<500 nM
	Ejemplo 9: K _i (5HT ₆)	<500 nM
	Ejemplo 10: K _i (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 11: K _i (5HT ₆)	<500 nM
	Ejemplo 12: K _i (5HT ₆)	<50 nM
45	Ejemplo 13: K _i (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 14: K _i (5HT ₆)	<100 nM
	Ejemplo 15: K _i (5HT ₆)	<500 nM
	Ejemplo 16: K _i (5HT ₆)	<500 nM
50	Ejemplo 17: K _i (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 18: K _i (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 24: K _i (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 25: K _i (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 26: K _i (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 27: K _i (5HT ₆)	<50 nM
55	Ejemplo 28: K _i (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 29: K _i (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 30: K _i (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 31: K _i (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 32: K _i (5HT ₆)	<10 nM
60	Ejemplo 33: K _i (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 34: K _i (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 35: K _i (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 36: K _i (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 37: K _i (5HT ₆)	<10 nM
65	Ejemplo 38: K _i (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 39: K _i (5HT ₆)	<500 nM

	Ejemplo 40: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 41: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 42: Ki (5HT ₆)	<10 nM
5	Ejemplo 43: Ki (5HT ₆)	<500 nM
	Ejemplo 45: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 46: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 47: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 48: Ki (5HT ₆)	<10 nM
10	Ejemplo 49: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 51: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 52: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 53: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 54: Ki (5HT ₆)	<10 nM
15	Ejemplo 55: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 56: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 57: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 58: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 59: Ki (5HT ₆)	<10 nM
20	Ejemplo 60: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 61: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 62: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 63: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 64: Ki (5HT ₆)	<10 nM
25	Ejemplo 65: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 66: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 67: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 68: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 69: Ki (5HT ₆)	<10 nM
30	Ejemplo 70: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 71: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 72: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 73: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 74: Ki (5HT ₆)	<50 nM
35	Ejemplo 75: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 76: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 77: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 78: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 79: Ki (5HT ₆)	<50 nM
40	Ejemplo 80: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 81: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 82: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 83: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 84: Ki (5HT ₆)	<50 nM
45	Ejemplo 85: Ki (5HT ₆)	<500 nM
	Ejemplo 86: Ki (5HT ₆)	<500 nM
	Ejemplo 87: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 88: Ki (5HT ₆)	<500 nM
	Ejemplo 89: Ki (5HT ₆)	<10 nM
50	Ejemplo 90: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 91: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 92: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 93: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 94: Ki (5HT ₆)	<10 nM
55	Ejemplo 95: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 96: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 97: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 98: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 99: Ki (5HT ₆)	<500 nM
60	Ejemplo 100: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 101: Ki (5HT ₆)	<10 nM

3. Determinación de la estabilidad metabólica

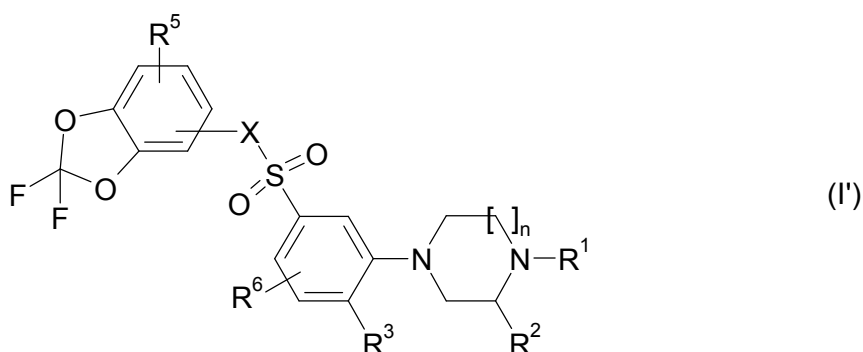
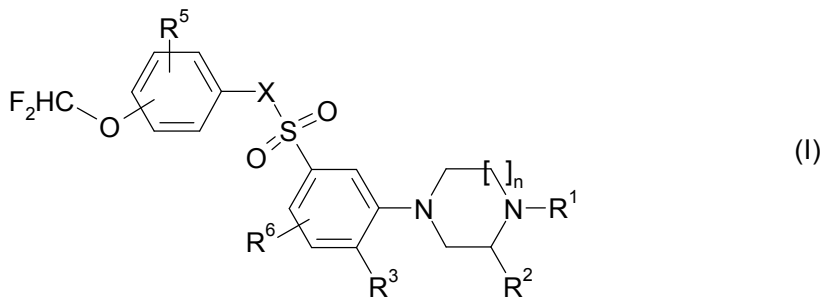
65 La actividad metabólica de los compuestos de la invención se determinó en el siguiente ensayo analizando la vida media microsomal. Las sustancias evaluadas se incuban a una concentración de 0,5 μ M de la siguiente forma:

- 5 Se preincubó sustancia de prueba 0,5 μ M junto con microsomas de hígado de diversas especies (0,25 mg de proteína/ml) en tampón de fosfato de potasio 0,05 M, pH 7,4 en placas de microtitulación a 37 °C durante 5 min. La reacción se inicia por adición de NADPH (1 mg/ml). Se tomaron alícuotas después de 0, 5, 10, 15, 20 y 30 min y la reacción se detuvo con el mismo volumen de acetonitrilo y se enfrió. Las concentraciones restantes del compuesto evaluado se determinan por cromatografía líquida - espectrometría de masas. Los valores intrínsecos de evacuación se calcularon usando la constante de la velocidad de eliminación de la descomposición del compuesto evaluado.

REIVINDICACIONES

1. N-Fenil-(piperazinil o homopiperazinil)-bencensulfonamida o bencensulfonil-fenil-(piperazina u homopiperazina) de fórmula (I) o (I')

5



10 donde

X es un enlace o un grupo N-R⁴;

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es hidrógeno o metilo;

15 R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, flúor, alcoxi C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂ fluorado;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄ o cicloalquil C₃-C₄-CH₂;

R⁵ es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂ fluorado, alcoxi C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂ fluorado;

R⁶ es hidrógeno, flúor o cloro; y

n es 1 o 2,

20

o una sal de adición de ácidos tolerada fisiológicamente o N-óxido de la misma.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es hidrógeno.

25 3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde X es un grupo N-R⁴.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde n es 1.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R³ es metilo o metoxi.

30

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R³ es hidrógeno o flúor.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R⁴ es hidrógeno.

35 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R⁵ es hidrógeno, metilo, metoxi, difluorometoxi, cloro o flúor.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R⁶ es hidrógeno.

40 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂, y R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y ciclopropilmetilo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

X es un enlace o un grupo N-R⁴;

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂;

R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilmetilo;

R⁵ es hidrógeno, metilo o metoxi;

R⁶ es hidrógeno; y

n es 1 o 2.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el radical OCHF₂ en la fórmula I está situado en el anillo benceno en la posición orto con respecto a X.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el radical OCHF₂ en la fórmula I está situado en el anillo benceno en la posición meta con respecto a X.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el radical OCHF₂ en la fórmula I está situado en el anillo benceno en la posición para con respecto a X.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se seleccionan entre el grupo que consiste en

N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

3-[1,4]diazepan-1-il-N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-bencenosulfonamida,

1-[5-(3-difluorometoxi-bencenosulfonyl)-2-metil-fenil]-piperazina,

N-(2-difluorometoxi-fenil)-N-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,

N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-benceno-sulfonamida,

N-(3-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

N-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

N-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

N-ciclopropilmetil-N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

N-ciclopropilmetil-N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-N-propil-benceno-sulfonamida,

N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-N-propil-bencenosulfonamida,

N-(3-difluorometoxi-fenil)-N-etil-4-metil-3-piperazin-1-il-benceno sulfonamida,

N-(3-difluorometoxi-fenil)-4,N-dimetil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

N-(2-difluorometoxi-fenil)-N-etil-4-metil-3-piperazin-1-il-benceno sulfonamida,

N-(2-difluorometoxi-fenil)-N-metil-4-metil-3-piperazin-1-il-benceno sulfonamida,

N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

N-(3-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-benceno-sulfonamida,

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

3-[1,4]diazepan-1-il-N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-bencenosulfonamida,

3-[1,4]diazepan-1-il-N-(3-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metil-bencenosulfonamida,

N-(2-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

N-(2-difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

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

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

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

N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metoxi-N-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

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

N-(3-difluorometoxi-fenil)-N-etil-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

N-(3-difluorometoxi-4-metoxi-fenil)-N-etil-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

N-(2-difluorometoxi-fenil)-N-etil-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

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

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

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

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

N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-N-propil-bencenosulfonamida,

N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,

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

N-(2-difluorometoxi-fenil)-N-isopropil-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

N-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

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

N-(2-difluorometoxi-fenil)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,

N-(2-difluorometoxi-fenil)-N-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

N-(2-difluorometoxi-fenil)-N-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,

- 1-[3-(3-difluorometoxi-bencenosulfonyl)-fenil]-piperazina,
 1-[3-(3-difluorometoxi-bencenosulfonyl)-fenil]-4-metil-piperazina,
 1-[5-(3-difluorometoxi-bencenosulfonyl)-2-metoxi-fenil]-piperazina,
 1-[5-(3-difluorometoxi-bencenosulfonyl)-2-metoxi-fenil]-4-metilpiperazina,
 5 1-[5-(3-difluorometoxi-4-metoxi-bencenosulfonyl)-2-metoxi-fenil]-piperazina,
 N-(2-difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-etoxi-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(3,4-bis-difluorometoxi-fenil)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(3,4-bis-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(5-cloro-2-difluorometoxi-fenil)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 10 N-(2-difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-etil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(5-difluorometoxi-2-metil-fenil)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(5-cloro-2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(5-cloro-2-difluorometoxi-fenil)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 15 N-(5-difluorometoxi-2-metil-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(5-difluorometoxi-2-metil-fenil)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(3,4-bis-difluorometoxi-fenil)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(5-cloro-2-difluorometoxi-fenil)-4-etil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(2-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-etil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(2-difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-metil-3-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 20 N-(2-difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-metil-3-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(2-difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-etil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(2-difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(3-difluorometoxi-fenil)-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 25 N-(2-difluorometoxi-4-fluoro-fenil)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(2-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(5-cloro-2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(2-difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(2-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 30 N-(2-difluorometoxi-4-fluoro-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(3-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(4-difluorometoxi-3-metoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(5-difluorometoxi-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(2-difluorometoxi-5-metoxi-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 35 N-(2-difluorometoxi-4-fluoro-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(5-difluorometoxi-2-metoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(2-difluorometoxi-5-metoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(2-difluorometoxi-4-fluoro-fenil)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 40 N-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(3-difluorometoxi-4-metoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(3-difluorometoxi-4-methoxy-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(4-difluorometoxi-3-metil-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 45 N-(3-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(4-difluorometoxi-3-metoxi-fenil)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(2-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(2-difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(4-difluorometoxi-3-metoxi-fenil)-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 50 N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida,
 3-[1,4]diazepan-1-il-N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-bencenosulfonamida,
 3-[1,4]diazepan-1-il-N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-bencenosulfonamida,
 3-[1,4]diazepan-1-il-N-(3-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metil-bencenosulfonamida,
 55 N-(3-difluorometoxi-4-metil-fenil)-4-metil-3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-bencenosulfonamida,
 N-(5-difluorometoxi-2-metilfenil)-4-difluorometoxi-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(5-difluorometoxi-2-metilfenil)-4-difluorometoxi-N-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 60 N-(5-difluorometoxi-2-metilfenil)-4-fluoro-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,
 N-(5-difluorometoxi-2-metilfenil)-4-fluoro-N-metil-3-piperazin-1-il-bencenosulfonamida,

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

- 65 16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en terapia.

17. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, opcionalmente junto con al menos un vehículo o sustancia auxiliar fisiológicamente aceptable.
- 5 18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades de adicción y obesidad.