



No. 11-149288- -00000-0000

Fecha: 2011-11-03 15:26:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 291



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

República de Colombia
 Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

INDUSTRIAL

Delegatura de Propiedad Industrial
 División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: 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

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 241/04, C07D 317/06,
 C07D 295/096, A61K 31/495,
 A61P 25/18, A61P 25/28,
 A61P 25/30

71. SOLICITANTES: 1) ABBOTT GMBH & CO. KG
 2) ABBOTT LABORATORIES

DOMICILIO: 1) Max-Plack-Ring 2, 65205 Weisbaden –
 ALEMANIA
 2) 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois
 60064, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., _____

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: 1) ABBOTT GMBH & CO. KG
2) ABBOTT LABORATORIES
Dirección: 1) Max-Plack-Ring 2
65205 Weisbaden
ALEMANIA
2) 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Domicilio: 1) Weisbaden - ALEMANIA
2) Abbott Park, Illinois - ESTADOS
UNIDOS DE AMERICA
Lugar de Constitución: ALEMANIA y
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.
Dirección: CALLE 94A No. 7A-09
Teléfono: 7560770 Fax: 7550158
E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐
Cual

Número 39'779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/055789

Fecha 29/04/2010

Publicación Internacional No. WO 2010/125134 A1

Fecha 04/11/2010

⑥

Título (54)

COMPUESTOS DE N-FENIL-(PIPERAZINIL U HOMOPIPERAZINIL)-BENCENSULFONAMIDA
O BENCENSULFONIL-FENIL-(PIPERAZINA U HOMOPIPERAZINA) ADECUADOS PARA
TRATAR TRANSTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACION DEL RECEPTOR DE
SEROTONINA 5-HT6

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07C 241/04, C07D 317/06, C07D 295/096, A61K 31/495, A61P 25/18, A61P 25/28, A61P 25/30

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US

30/04/2009

61/174,054

⑨

Comprobantes de pago Nos.

10-107674 y 11-107675

Fecha Noviembre 2, 2011

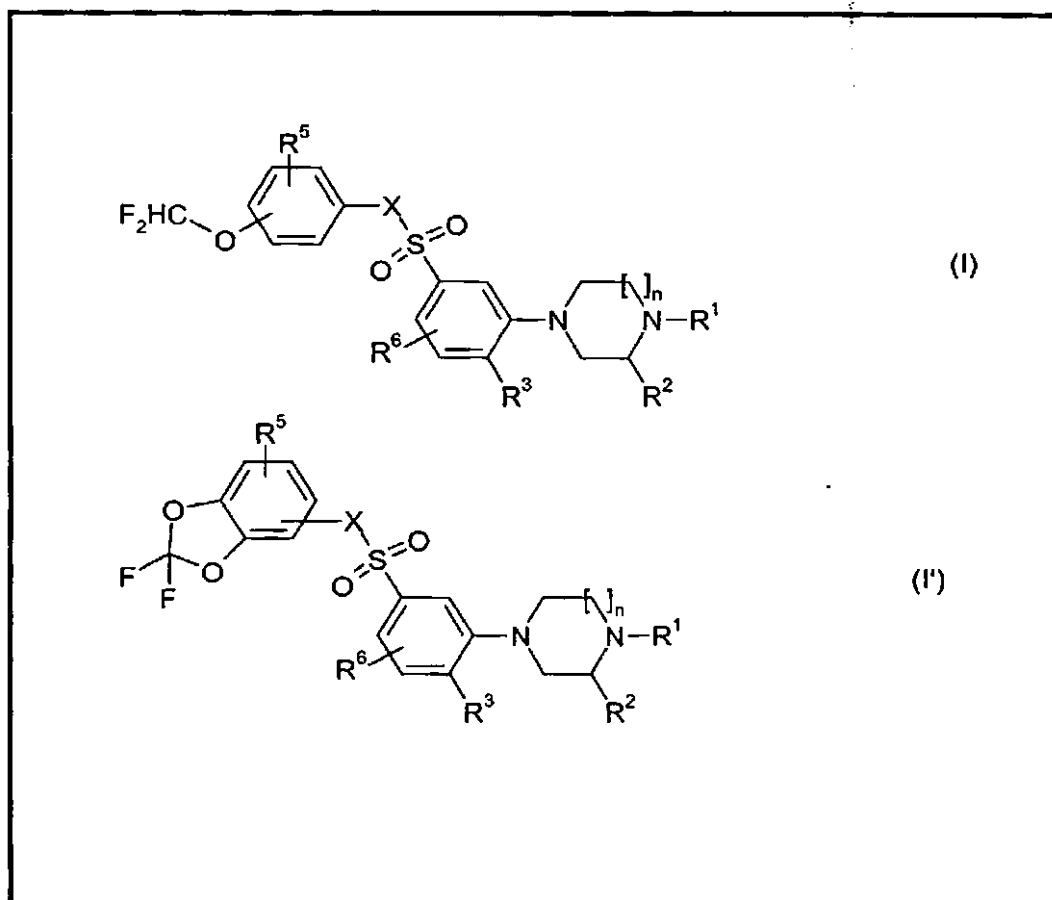
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

000002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/gcb - P2332

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **ANDREAS HAUPT**
Abbott GmbH & Co. KG
Knollstrasse 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
2. **FRAUKE POHLKI**
Abbott GmbH & Co. KG
Knollstrasse 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
3. **KARLA DRESCHER**
Abbott GmbH & Co. KG
Knollstrasse 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
4. **KARSTEN WICKE**
Abbott GmbH & Co. KG
Knollstrasse 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
5. **LILIANE UNGER**
Abbott GmbH & Co. KG
Knollstrasse 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
6. **ANA-LUCIA RELO**
Abbott GmbH & Co. KG
Knollstrasse 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
7. **ANTON BESPALOV**
Abbott GmbH & Co. KG
Knollstrasse 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA

8. **BARBARA VOGG**
Abbott GmbH & Co. KG
Knollstrasse 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
9. **GISELA BACKFISCH**
Abbott GmbH & Co. KG
Knollstrasse 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
10. **JUERGEN DELZER**
Abbott GmbH & Co. KG
Knollstrasse 50
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA
11. **MIN ZHANG**
Abbott Laboratories
100 Abbott Park Road
Abbott Park , Illinois 60064-6050
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
12. **YANBIN LAO**
Abbott Laboratories
100 Abbott Park Road
Abbott Park , Illinois 60064-6050
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 107675
		Bogotá D.C., Noviembre 02 de 2011 - 15:31:06

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO	NI 800.174.641
----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	418957254	02/11/2011	7.739.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
27 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	729.000.00
			\$729.000.00
=====			

SON: **SETECIENTOS VEINTINUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-149288 - 00000-0000
Fecha: 2011-11-03 15:26:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 291

000006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 107674

Bogotá D.C., Noviembre 02 de 2011 - 15:31:06

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	418957254	02/11/2011	7.739.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00
			=====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-149288 - 00000-0000

Fecha: 2011-11-03 15:26:01

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tira. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 291

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 2 de 2011 - 15:31:07

COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

El (los)

I (we) the undersigned

ABBOTT LABORATORIES

ABBOTT LABORATORIES

Domiciliados en

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
E.U.A.

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y a MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and for MARGARITA CASTELLANOS A. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

and to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos que promovamos o se nos promuevan.

- Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir este mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

In all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Dado y firmado hoy 19 de Noviembre de 2008

Given and signed this 19 day of November, 2008

en Abbott Park, Illinois,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

in Abbott Park, Illinois, USA 60064

por ABBOTT LABORATORIES
(firma ilegible) Paul D. Yasger
(El notario debe suscribir el documento en la página siguiente)

by Paul D. Yasger, Assistant Secretary, DVP, Associate General Counsel
(Notary shall execute on the other side)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

(Consular legalization or apostille is required)

CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-09, P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

* Abbott at its sole discretion

COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 19 de Nov. del año 2008

compareció (eron) personalmente

Paul D. Yasger

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en representación de la Sociedad (Compañía) denominada ABBOTT LABORATORIES

Certifico:

a) Que ABBOTT LABORATORIES

es una sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Estados Unidos de América

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
EUA

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad /Compañía.

d) Que el Sr. Paul D. Yasger

esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior esta probado por medio de los siguientes documentos, que certifico he visto*

(Ciudad) Abbott Park

(Estado) Illinois

Hoy 19 del Noviembre de 2008

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

On this 19 day of November of 2008
personally appeared Paul D. Yasger,
whom I know to be the person(s) who signed this document as
representative(s) of the Corporation /Company named
ABBOTT LABORATORIES

I certify:

a) That ABBOTT LABORATORIES

is a corporation (Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of United States of America

b) That the domicile of said Corporation/Company is

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

c) That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the object set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

d) That Mr. Paul D. Yasger

is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The aforementioned was duly proven through the following documents and I duly certify having seen them: Appointment of Corporate Officer dated March 6, 2008 and signed by Mile D. White, Chairman of the Board and Chief Executive Office of Abbott Laboratories

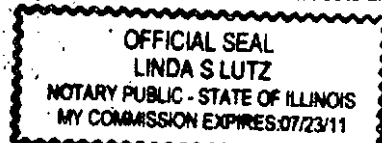
(City) Abbott Park

(State) Illinois

this 19 day of November of the year 2008

(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin

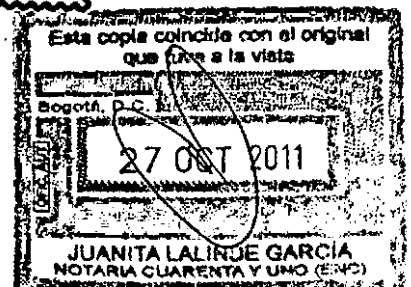


CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia

Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com



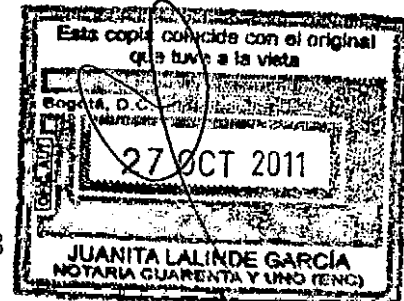


SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
- This public document
2. has been signed by LINDA S LUTZ
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, MCHENRY COUNTY
4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS
- Certified
5. Springfield, Illinois
6. NOVEMBER 26, 2008
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. S08DL14032
9. Seal/Stamp:
10. Signature:



Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



-----TRADUCCION OFICIAL No. 081205-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.-----

(Adjunto a un documento de PODER de Abbott Laboratories)

(fdo) ilegible

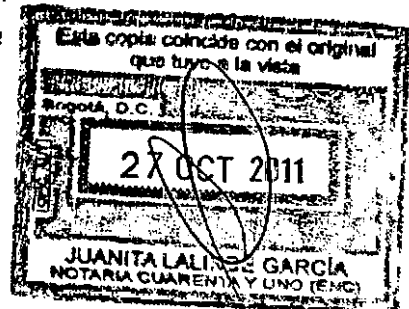
Notario Público

SELLO OFICIAL

Notario Público - Estado de Illinois

LINDA S. LUTZ

Mi comisión vence 07/23/11



ESTADO DE ILLINOIS

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por LINDA S. LUTZ

3. actuando en su calidad de Notario Público, Condado de McHenry

4. lleva el sello del Estado de Illinois

A handwritten signature in dark ink, appearing to be "L. Lutz".

CERTIFICADO

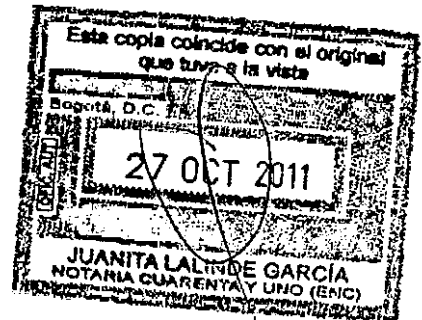
5. en Springfield, Illinois
6. El día 26 de Noviembre de 2008
7. Por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S08DL14032
9. Sello
10. Firma: (fdo) Jesse White

JESSE WHITE

Secretario de Estado

Estado de Illinois

(Sello en oblea dorada)



ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Diciembre 17, 2008

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

854400

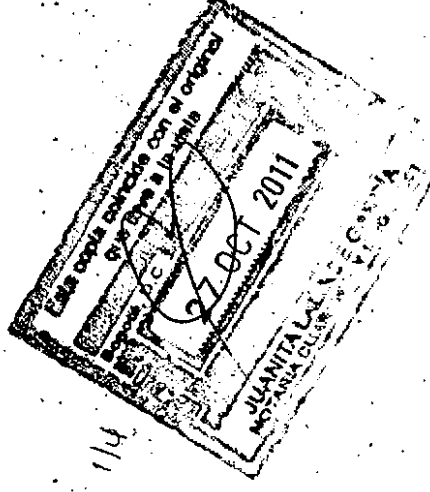
2000 DIC 17 P 12: 14

Dona Pogue
SECRETARIA DE
DOCUMENTOS Y SERVICIOS
AS FUNCIONES INDICADAS

MA
JEFE DE CALIFICACIONES
BOGOTA D.C.

12644354

114



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
 (19) World Intellectual Property Organization
 International Bureau

(43) International Publication Date
 4 November 2010 (04.11.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/125134 A1

(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/055789

(22) International Filing Date:

29 April 2010 (29.04.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/174,054 30 April 2009 (30.04.2009) US

(71) Applicants (for all designated States except US): **ABBOTT GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden (DE). **ABBOTT LABORATORIES** [US/US]; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HAUPT, Andreas** [DE/DE]; Abbott GmbH & Co. KG, Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). **POHLKI, Frauke** [DE/DE]; Abbott GmbH & Co. KG, Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). **DRESCHER, Karla** [DE/DE]; Abbott GmbH & Co. KG, Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). **WICKE, Karsten** [DE/DE]; Abbott GmbH & Co. KG,

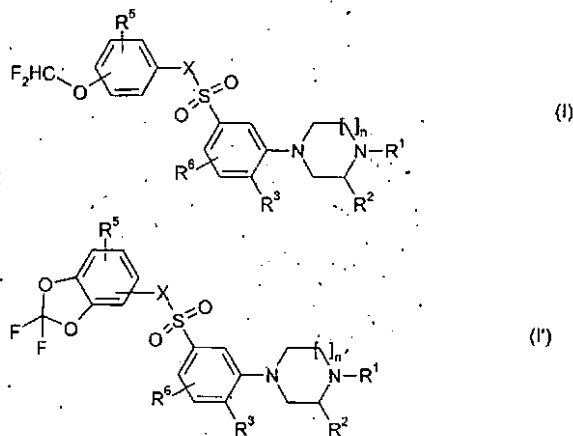
Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). **UNGER, Liliane** [DE/DE]; Abbott GmbH & Co. KG, Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). **RELO, Ana-Lucia** [NL/DE]; Abbott GmbH & Co. KG, Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). **BESPALOV, Anton** [RU/DE]; Abbott GmbH & Co. KG, Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). **VOGG, Barbara** [DE/DE]; Abbott GmbH & Co. KG, Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). **BACKFISCH, Gisela** [DE/DE]; Abbott GmbH & Co. KG, Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). **DELZER, Juergen** [DE/DE]; Abbott GmbH & Co. KG, Knollstr. 50, 67061 Ludwigshafen (DE). **ZHANG, Min** [US/US]; Abbott Laboratories, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-6050 (US). **LAO, Yanbin** [CN/US]; Abbott Laboratories, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-6050 (US).

(74) Agent: **REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER**; Ludwigsplatz 4, 67059 Ludwigshafen (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Continued on next page]

(54) Title: N-PHENYL-(PIPERAZINYL OR HOMOPIPERAZINYL)-BENZENESULFONAMIDE OR BENZENESULFONYL-PHENYL-(PIPERAZINE OR HOMOPIPERAZINE) COMPOUNDS SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF THE SEROTONIN 5-HT₆ RECEPTOR



(57) Abstract: The present invention relates to N-phenyl-(piperazinyl or homopiperazinyl)- benzenesulfonamide or benzenesulfonyl-phenyl-(piperazine or homopiperazine) compounds, pharmaceutical compositions containing them, and their use in therapy. The compounds possess valuable therapeutic properties and are particularly suitable for treating diseases that respond to modulation of the serotonin 5-HT₆ receptor, wherein X is a bond or a group N-R⁴, R¹ is hydrogen or methyl; R² is hydrogen or methyl; R³ is hydrogen, C₁-C₃ alkyl, fluorine, C₁-C₂ alkoxy or fluorinated C₁-C₂ alkoxy; R⁴ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₃-C₄ cycloalkyl, or C₃-C₄ cycloalkyl-CH₂-; R⁵ is hydrogen, fluorine, chlorine, C₁-C₂ alkyl, fluorinated C₁-C₂ alkyl, C₁-C₂ alkoxy or fluorinated C₁-C₂ alkoxy; R⁶ is hydrogen, fluorine or chlorine; and n is 1 or 2.

WO 2010/125134 A1



(84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,

TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

N-PHENYL-(PIPERAZINYL OR HOMOPIPERAZINYL)-BENZENESULFONAMIDE OR
BENZENESULFONYL-PHENYL-(PIPERAZINE OR HOMOPIPERAZINE)
COMPOUNDS SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO
MODULATION OF THE SEROTONIN 5-HT₆ RECEPTOR

5

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to N-phenyl-(piperaziny) or homopiperaziny)-
benzenesulfonamide or benzenesulfonyl-phenyl-(piperazine or homopiperazine)
10 compounds, pharmaceutical compositions containing them, and their use in therapy.
The compounds possess valuable therapeutic properties and are particularly suitable
for treating diseases that respond to modulation of the serotonin 5-HT₆ receptor.

Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT), a monoamine neurotransmitter and local
15 hormone, is formed by the hydroxylation and decarboxylation of tryptophan. The
greatest concentration is found in the enterochromaffin cells of the gastrointestinal
tract, the remainder being predominantly present in platelets and in the Central
Nervous System (CNS). 5-HT is implicated in a vast array of physiological and
pathophysiological pathways. In the periphery, it contracts a number of smooth
20 muscles and induces endothelium-dependent vasodilation. In the CNS, it is believed to
be involved in a wide range of functions, including the control of appetite, mood,
anxiety, hallucinations, sleep, vomiting and pain perception.

Neurons that secrete 5-HT are termed serotonergic. The function of 5-HT is exerted
25 upon its interaction with specific (serotonergic) neurons. Until now, seven types of 5-HT
receptors have been identified: 5-HT₁ (with subtypes 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}
and 5-HT_{1F}), 5-HT₂ (with subtypes 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C}), 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅
(with subtypes 5-HT_{5A} and 5-HT_{5B}), 5-HT₆ and 5-HT₇. Most of these receptors are
coupled to G-proteins that affect the activities of either adenylate cyclase or
30 phospholipase C γ .

The human 5-HT₆ receptors are positively coupled to adenylyl cyclase. They are
distributed throughout the limbic, striatal and cortical regions of the brain and show a
high affinity to antipsychotics.

35

The modulation of the 5-HT₆ receptor by suitable substances is expected to improve
certain disorders including cognitive dysfunctions, such as a deficit in memory,
cognition and learning, in particular associated with Alzheimer's disease, age-related
cognitive decline and mild cognitive impairment, attention deficit disorder/hyperactivity
40 syndrome, personality disorders, such as schizophrenia, in particular cognitive deficits
related with schizophrenia, affective disorders such as depression, anxiety and
obsessive compulsive disorders, motion or motor disorders such as Parkinson's

disease and epilepsy, migraine, sleep disorders (including disturbances of the Circadian rhythm), feeding disorders, such as anorexia and bulimia, certain gastrointestinal disorders such as Irritable Bowel Syndrome, diseases associated with neurodegeneration, such as stroke, spinal or head trauma and head injuries, such as hydrocephalus, addiction diseases and obesity (see e.g. A. Meneses, Drug News Perspect 14(7) (2001) pp. 396-400 and literature cited therein; J. Pharmacol. Sci. Vol. 101 (Suppl. 1), 2006, p. 124. Modulators of the 5HT₆-receptor such as PRX-07034 (Epix Pharmaceuticals) have been found in preclinical and clinical studies to be particular useful in the treatment of cognitive dysfunctions, in particular associated with Alzheimer's disease or schizophrenia or in the treatment of obesity (see e.g. <http://www.epixpharma.com/products/prx-07034.asp>).

WO 98/027081, WO 99/02502, WO 00/12623, WO 00/12073, US 2003/0069233, WO 02/08179, WO 02/92585, WO 2006/010629 describe certain benzenesulfonanilide compounds having 5HT₆ receptor antagonist activity and suggest the use of these compounds for the treatment of medical disorders which are susceptible to the treatment with 5HT₆ receptor antagonists such as certain CNS disorders, drug abuse, ADHD, obesity and type II diabetes. WO 2004/080986 and WO 03/014097 describe certain diarylsulfone compounds, suggesting the use of these compounds for the treatment of medical disorders which are susceptible to the treatment with 5HT₆ receptor antagonists such as certain CNS disorders, drug abuse, ADHD, obesity and type II diabetes. WO 2008087123 suggests compounds having 5HT₆ receptor antagonist activity for preventing relapse into addiction.

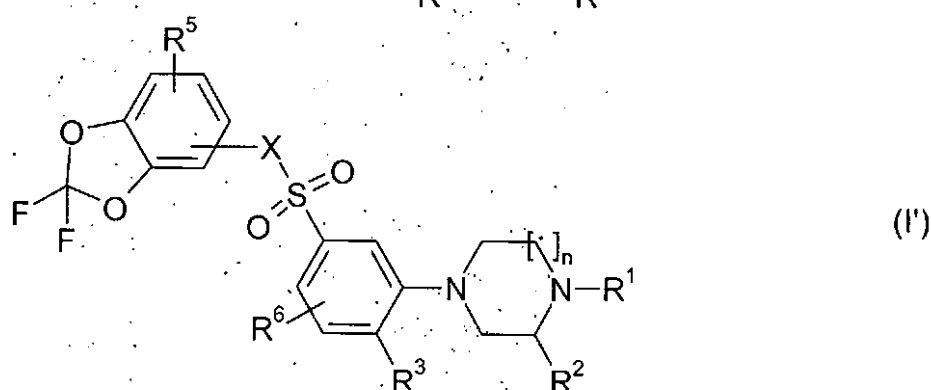
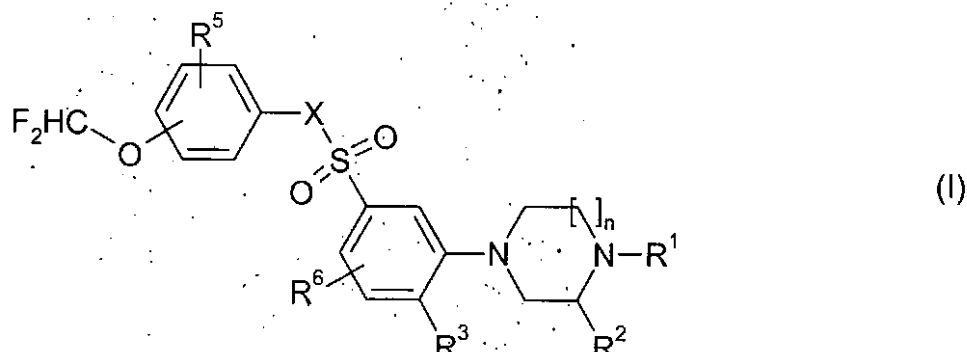
However, there is still an ongoing need for providing compounds having high affinity for the 5-HT₆ receptor and which show high selectivity to this receptor. In particular the compounds should have low affinity to adrenergic receptors, such as α_1 -adrenergic receptor, histamine receptors, such as H₁-receptor, and dopaminergic receptors, such as D₂-receptor, in order to avoid or reduce considerable side effects associated with modulation of these receptors, such as postural hypotension, reflex tachycardia, potentiation of the antihypertensive effect of prazosin, terazosin, doxazosin and labetalol or dizziness associated to the blockade of the α_1 -adrenergic receptor, weight gain, sedation, drowsiness or potentiation of central depressant drugs associated to the blockade of the H₁-receptor, or extrapyramidal movement disorder, such as dystonia, parkinsonism, akathisia, tardive dyskinesia or rabbit syndrome, or endocrine effects, such as prolactin elevation (galactorrhea, gynecomastia, menstrual changes, sexual dysfunction in males), associated to the blockade of the D₂-receptor.

It is one object of the present invention to provide compounds which have a high affinity for the 5-HT₆ receptor. It is a further object of the present invention to provide compounds which selectively bind to the 5-HT₆ receptor.

The compounds should also have good pharmacological profile, e.g. a good bioavailability and/or a good metabolic stability.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to N-phenyl-(piperazinyl or homopiperazinyl)-benzenesulfonamides or benzenesulfonyl-phenyl-(piperazines or homopiperazines) of formula (I) or (I')



wherein

X is a bond or a group N-R⁴;

R¹ is hydrogen or methyl;

R² is hydrogen or methyl;

R³ is hydrogen, C₁-C₃ alkyl (e.g. methyl), fluorine, C₁-C₂ alkoxy (e.g. methoxy) or fluorinated C₁-C₂ alkoxy;

R⁴ is hydrogen C₁-C₄ alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl), C₃-C₄ cycloalkyl, or -CH₂-C₃-C₄ cycloalkyl (e.g. cyclopropylmethyl);

R⁵ is hydrogen, fluorine, chlorine, C₁-C₂ alkyl (e.g. methyl), fluorinated C₁-C₂ alkyl, C₁-C₂ alkoxy (e.g. methoxy) or fluorinated C₁-C₂ alkoxy;

R⁶ is hydrogen, fluorine or chlorine; and

n is 1 or 2,

and physiologically tolerated acid addition salts and the N-oxides thereof.

Said compounds, i.e., the N-phenyl-(piperazinyl or homopiperazinyl)-benzenesulfonamides or benzenesulfonyl-phenyl-piperazines or -homopiperazines and

their physiologically tolerated acid addition salts and the N-oxides thereof, exhibit to a surprising and unexpected degree, a high binding affinity to the 5-HT₆ receptor and are thus useful as pharmaceuticals.

- 5 The present invention thus further relates to the compounds of formula (I) or (I') for use in therapy.

The present invention also relates to pharmaceutical compositions which comprise a compound of formula (I) or (I') and, optionally, a physiologically acceptable carrier
10 and/or an auxiliary substance.

In particular, said compounds, i.e., the N-phenyl-(piperazinyl or homopiperazinyl)-benzenesulfonamides or benzenesulfonyl-phenyl-(piperazines or homopiperazines) and their physiologically tolerated acid addition salts and the N-oxides thereof, are
15 modulators of the 5-HT₆ receptor.

The present invention thus further relates to the compounds of formula (I) or (I') for use in modulating the 5-HT₆ receptor.

- 20 The present invention also relates to the use of the compounds of formula (I) or (I') in the manufacture of a medicament for modulating the 5-HT₆ receptor and corresponding methods of modulating the 5-HT₆ receptor.

Modulators of the 5-HT₆ receptor and in particular antagonists of the 5-HT₆ receptor are
25 known to be useful in treating a variety of disorders.

The present invention thus further relates to the compounds of formula (I) or (I') for use in treating said disorders.

- 30 The present invention also relates to the use of the compounds of formula (I) or (I') in the manufacture of a medicament for treating said disorders and corresponding methods of treating said disorders.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

35 The disorders diseases which are susceptible to treatment with a compound of the formula (I) or (I') include, e.g., disorders and diseases of the central nervous system, in particular cognitive dysfunctions, such as a deficit in memory, cognition and learning, in particular associated with Alzheimer's disease, age-related cognitive decline and mild
40 cognitive impairment, attention deficit disorder/hyperactivity syndrome (ADHD), personality disorders, such as schizophrenia, in particular cognitive deficits related with schizophrenia, affective disorders such as depression, anxiety and obsessive

compulsive disorders, motion or motor disorders such as Parkinson's disease and epilepsy, migraine, sleep disorders (including disturbances of the Circadian rhythm), feeding disorders, such as anorexia and bulimia, certain gastrointestinal disorders such as Irritable Bowel Syndrome, diseases associated with neurodegeneration, such as stroke, spinal or head trauma and head injuries, including hydrocephalus, drug addiction and obesity.

Provided the compounds of the formula (I) or (I') of a given constitution may exist in different spatial arrangements, for example if they possess one or more centers of asymmetry, polysubstituted rings or double bonds, or as different tautomers, the invention also relates to enantiomeric mixtures; in particular racemates, diastereomeric mixtures and tautomeric mixtures, preferably, however, the respective essentially pure enantiomers (enantiomerically pure), diastereomers and tautomers of the compounds of formula (I) or (I') and/or of their salts and/or their N-oxides.

The invention also relates to physiologically tolerated salts of the compounds of the formula (I) or (I'), especially acid addition salts with physiologically tolerated acids. Examples of suitable physiologically tolerated organic and inorganic acids are hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, sulfuric acid, C₁-C₄-alkylsulfonic acids, such as methanesulfonic acid, aromatic sulfonic acids, such as benzenesulfonic acid and toluenesulfonic acid, oxalic acid, maleic acid, fumaric acid, lactic acid, tartaric acid, adipic acid and benzoic acid. Other utilizable acids are described in Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in drug research], Volume 10, pages 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966.

The invention also relates to N-oxides of the compounds of the formula (I) or (I'), provided that those compounds contain a basic nitrogen atom, such as the nitrogen atom of the piperazine moiety.

The organic moieties mentioned in the above definitions of the variables are - like the term halogen - collective terms for individual listings of the individual group members. The prefix C_n-C_m indicates in each case the possible number of carbon atoms in the group.

As used herein, C₁-C₄ alkyl is a straight-chain or branched alkyl group having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms. Examples of such a group include methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl (isopropyl), n-butyl, 1-methylpropyl (= 2-butyl), 2-methylpropyl (= isobutyl) and 1,1-dimethylethyl (= tert.-butyl).

As used herein, fluorinated C₁-C₂ alkyl is a straight-chain alkyl group having 1 or 2 carbon atoms, wherein at least one hydrogen atom, e.g. 1, 2, 3, 4 or 5 hydrogen atoms, are replaced by fluorine. Examples of such a group include fluoromethyl,

difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 1,1,2,2-tetrafluoroethyl and 1,1,2,2,2-pentafluoroethyl.

5 As used herein, C₁-C₂ alkoxy is a straight-chain alkyl group having 1 or 2 carbon atoms which is bound to the remainder of the molecule via an oxygen atom, i.e., methoxy and ethoxy.

As used herein, fluorinated C₁-C₂ alkoxy is an alkoxy group as defined above, wherein at least one, e.g. 1, 2, 3, 4 or 5 hydrogen atoms are replaced by fluorine atoms.
10 Examples of such a group are fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 2-fluoroethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy and 1,1,2,2-tetrafluoroethoxy.

As used herein, C₃-C₄-cycloalkyl is a cycloaliphatic radical having from 3 to 4 carbon atoms, i.e. cyclopropyl and cyclobutyl.
15

With respect to the compounds' capability of modulating the 5-HT₆ receptor, the variables X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and n preferably have the following meanings which, when taken alone or in combination, represent particular embodiments of the compounds of the formula (I) or (I').
20

X is a bond or a group N-R⁴. A first preferred embodiment of the invention relates to compounds of the formula I or I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein X is a group N-R⁴.

25 R¹ is hydrogen or methyl. A second preferred embodiment of the invention relates to compounds of the formula I or I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein R¹ is hydrogen. Another embodiment of the invention relates to compounds of the formula I or I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein R¹ is methyl.
30

R² is hydrogen or methyl. A third preferred embodiment of the invention relates to compounds of the formula I or I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein R² is hydrogen.

35 Another embodiment of the invention relates to compounds of the formula I or I', wherein R² is methyl. If R² is methyl, the carbon atom that carries R² creates a center of chirality. Thus, a specific embodiment of the invention relates to compounds of the formula I or I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein R² is methyl and wherein the carbon atom that carries R² has S-configuration.

40 Another specific embodiment of the invention relates to compounds of the formula I or

I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein R² is methyl and wherein the carbon atom that carries R² has R-configuration.

5 Likewise preferred are mixtures of compounds of the present invention, wherein the carbon atom that carries R² has S-configuration or R-configuration, respectively. These mixtures may contain equal amounts or non-equal amounts of the compound I, or equal amounts or non-equal amounts of the compound I', respectively, that have R-configuration with regard to the moiety CH-R² and of the compound I or I' that have S-configuration with regard to CH-R².

10 The term "enantiomerically pure" means that the mixture contains the respective compound in an enantiomeric excess of at least 80 %, in particular at least 90 % (ee).

15 R³ is hydrogen, C₁-C₃ alkyl (e.g. methyl), fluorine, C₁-C₂ alkoxy (e.g. methoxy) or fluorinated C₁-C₂ alkoxy.

20 Preference is given to compounds of the formula I or I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein R³ is methyl or methoxy, difluoromethoxy or trifluoromethoxy, in particular methyl or methoxy, and most preferably methyl. The invention also relates to compounds of the formula I or I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein R³ is hydrogen or fluorine, in particular hydrogen.

25 R⁴ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl), C₃-C₄ cycloalkyl, or C₃-C₄ cycloalkyl-CH₂- (e.g. cyclopropylmethyl).

30 Preference is given to compounds of the formula I or I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein R⁴ is hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl or cyclopropylmethyl. More preference is given to the compounds of the present invention, wherein R⁴ is hydrogen.

R⁵ is hydrogen, fluorine, C₁-C₂ alkyl (e.g. methyl), fluorinated C₁-C₂ alkyl, C₁-C₂ alkoxy (e.g. methoxy) or fluorinated C₁-C₂ alkoxy.

35 R⁵ is preferably selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, methyl, trifluoromethyl, methoxy, difluoromethoxy and trifluoromethoxy and more preferably from hydrogen, methoxy and difluoromethoxy. Likewise, preference is given to the compounds of the formula I or I', wherein R⁵ is chlorine. In a particular preferred embodiment of the invention, R⁵ is hydrogen. In another particular preferred
40 embodiment of the invention, R⁵ is selected from fluorine, methyl, trifluoromethyl, methoxy, difluoromethoxy and trifluoromethoxy and more preferably from methyl, methoxy and difluoromethoxy. Likewise, more preference is given to the compounds of

the formula I or I', wherein R⁵ is fluorine. Likewise, more preference is given to the compounds of the formula I or I', wherein R⁵ is chlorine.

5 R⁶ is hydrogen, fluorine or chlorine, preferably hydrogen or fluorine. In a particular preferred embodiment of the invention, R⁶ is hydrogen. In another particular embodiment of the invention R⁶ is different from hydrogen, in particular fluorine. If R⁶ is different from hydrogen it is preferably located in the 5- or 6-position of the benzene ring.

10 Preference is given to those compounds of the formula I or I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein R³ is methyl or methoxy and R⁶ is hydrogen, or R³ is methyl or methoxy and R⁶ is fluorine being located in the 5- or 6-position of the benzene ring, or both R³ and R⁶ are hydrogen or R³ is hydrogen and R⁶ is fluorine being located in the 5- or 6-position of the benzene ring.

15 According to a further particular embodiment, R⁵ and R⁶ are hydrogen, R³ is selected from the group consisting of C₁-C₂ alkyl (e.g. methyl) and C₁-C₂ alkoxy (e.g. methoxy), and R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₄ alkyl (e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl), or cyclopropylmethyl.

20 n is 1 or 2, thus forming a piperazine or a homopiperazine moiety. Preference is given to n being 1, i.e. compounds having a piperazine moiety.

A particular preferred embodiment Ia of the invention relates to compounds of the formula I, to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

25 R¹ is hydrogen;
R² is hydrogen;
R³ is methyl, methoxy, difluoromethoxy or trifluoromethoxy, in particular methyl or methoxy; and
30 R⁴ is hydrogen.

A further particular preferred embodiment Ib of the invention relates to compounds of the formula I, to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

35 R¹ is hydrogen;
R² is hydrogen;
R³ is methyl, methoxy, difluoromethoxy or trifluoromethoxy, in particular methyl or methoxy; and
40 R⁴ is methyl.

A further particular preferred embodiment Ic of the invention relates to compounds of the formula I, to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

R¹ is methyl;

5 R² is hydrogen;

R³ is methyl, methoxy, difluoromethoxy or trifluoromethoxy, in particular methyl or methoxy; and

R⁴ is hydrogen.

10 A further particular preferred embodiment Id of the invention relates to compounds of the formula I, to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

R¹ is methyl;

R² is hydrogen;

15 R³ is methyl, methoxy, difluoromethoxy or trifluoromethoxy, in particular methyl or methoxy; and

R⁴ is methyl.

20 A particular preferred embodiment Ie of the invention relates to compounds of the formula I, to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

R¹ is hydrogen;

R² is hydrogen;

R³ is hydrogen or fluorine, in particular hydrogen; and

25 R⁴ is hydrogen.

A further particular preferred embodiment If of the invention relates to compounds of the formula I, to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

30 R¹ is hydrogen;

R² is hydrogen;

R³ is hydrogen or fluorine, in particular hydrogen; and

R⁴ is methyl.

35 A further particular preferred embodiment Ig of the invention relates to compounds of the formula I, to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

R¹ is methyl;

R² is hydrogen;

40 R³ is hydrogen or fluorine, in particular hydrogen; and

R⁴ is hydrogen.

A further particular preferred embodiment lh of the invention relates to compounds of the formula I, to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

R¹ is methyl;

5 R² is hydrogen;

R³ is hydrogen or fluorine, in particular hydrogen; and

R⁴ is methyl.

10 Amongst the compounds of embodiments la, lb, lc, ld, le, lf, lg and lh, preference is given to those, where the radicals R⁵ and R⁶ in formula I are both hydrogen.

15 Amongst the compounds of embodiments la, lb, lc, ld, le, lf, lg and lh, likewise preference is given to those, where the radical R⁵ in formula I is hydrogen and where the radical R⁶ in formula I is fluorine, which is located in the 5-position or in the 6-position of the benzene ring.

20 Amongst the compounds of embodiments la, lb, lc, ld, le, lf, lg and lh, likewise preference is given to those, where the radical R⁵ in formula I is methoxy and where the radical R⁶ in formula I is hydrogen.

25 Amongst the compounds of embodiments la, lb, lc, ld, le, lf, lg and lh, likewise preference is given to those, where the radical R⁵ in formula I is methoxy and where the radical R⁶ in formula I is fluorine, which is located in the 5-position or in the 6-position of the benzene ring.

30 Amongst the compounds of embodiments la, lb, lc, ld, le, lf, lg and lh, likewise preference is given to those, where the radical R⁵ in formula I is difluoromethoxy and where the radical R⁶ in formula I is hydrogen.

35 Amongst the compounds of embodiments la, lb, lc, ld, le, lf, lg and lh, likewise preference is given to those, where the radical R⁵ in formula I is difluoromethoxy and where the radical R⁶ in formula I is fluorine, which is located in the 5-position or in the 6-position of the benzene ring.

40 Amongst the compounds of embodiments la, lb, lc, ld, le, lf, lg and lh, likewise preference is given to those, where the radical R⁵ in formula I is chlorine and where the radical R⁶ in formula I is hydrogen.

45 Amongst the compounds of embodiments la, lb, lc, ld, le, lf, lg and lh, likewise preference is given to those, where the radical R⁵ in formula I is fluorine and where the radical R⁶ in formula I is hydrogen.

Amongst the compounds of embodiments Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig and Ih, likewise preference is given to those, where the radical R⁵ in formula I is difluoromethoxy and where the radical R⁶ in formula I is hydrogen.

- 5 A particular preferred embodiment I'a of the invention relates to compounds of the formula I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

R¹ is hydrogen;

R² is hydrogen;

- 10 R³ is methyl, methoxy, difluoromethoxy or trifluoromethoxy, in particular methyl or methoxy; and

R⁴ is hydrogen.

- 15 A further particular preferred embodiment I'b of the invention relates to compounds of the formula I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

R¹ is hydrogen;

R² is methyl;

- 20 R³ is methyl, methoxy, difluoromethoxy or trifluoromethoxy, in particular methyl or methoxy; and

R⁴ is hydrogen.

- 25 A further particular preferred embodiment I'c of the invention relates to compounds of the formula I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

R¹ is hydrogen;

R² is hydrogen;

- 30 R³ is methyl, methoxy, difluoromethoxy or trifluoromethoxy, in particular methyl or methoxy; and

R⁴ is methyl.

- 35 A further particular preferred embodiment I'd of the invention relates to compounds of the formula I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

R¹ is hydrogen;

R² is methyl;

- 40 R³ is methyl, methoxy, difluoromethoxy or trifluoromethoxy, in particular methyl or methoxy; and

R⁴ is methyl.

A particular preferred embodiment I'e of the invention relates to compounds of the formula I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

R¹ is hydrogen;

5 R² is hydrogen;

R³ is hydrogen or fluorine, in particular hydrogen; and

R⁴ is hydrogen;

10 A further particular preferred embodiment I'f of the invention relates to compounds of the formula I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

R¹ is hydrogen;

R² is methyl;

R³ is hydrogen or fluorine, in particular hydrogen; and

15 R⁴ is hydrogen.

A further particular preferred embodiment I'g of the invention relates to compounds of the formula I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

20 R¹ is hydrogen;

R² is hydrogen;

R³ is hydrogen or fluorine, in particular hydrogen; and

R⁴ is methyl.

25 A further particular preferred embodiment I'h of the invention relates to compounds of the formula I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

R¹ is hydrogen;

R² is methyl;

30 R³ is hydrogen or fluorine, in particular hydrogen; and

R⁴ is methyl.

Amongst the compounds of embodiments I'a, I'b, I'c, I'd, I'e, I'f, I'g and I'h, preference is given to those, where the radicals R⁵ and R⁶ in formula I' are both hydrogen.

35 Amongst the compounds of embodiments I'a, I'b, I'c, I'd, I'e, I'f, I'g and I'h, likewise preference is given to those, where the radical R⁵ in formula I is hydrogen and where the radical R⁶ in formula I' is fluorine, which is located in the 5-position or in the 6-position of the benzene ring.

40 Amongst the compounds of the formula I, in particular amongst the compounds of embodiments Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig and Ih, particular preference is given to those,

- wherein the OCHF_2 -radical is located on the benzene ring in the meta-position with respect to X. Amongst these compounds, particular preference is given to those compounds of the formula I, wherein R^5 is hydrogen. Amongst these compounds, likewise preference is given to those compounds of the formula I, wherein R^5 is different from hydrogen and in particular selected from fluorine, chlorine, methyl, trifluoromethyl, methoxy, difluoromethoxy and trifluoromethoxy and more preferably from methyl, methoxy and difluoromethoxy, and located in the para-position, with respect to X, or in the para-position, with respect to the OCHF_2 -radical.
- Amongst the compounds of the formula I, in particular amongst the compounds of embodiments Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig and Ih, likewise preference is given to those, wherein the OCHF_2 -radical is located on the benzene ring in the ortho-position with respect to X. Amongst these compounds, particular preference is given to those compounds of the formula I, wherein R^5 is hydrogen. Amongst these compounds, likewise preference is given to those compounds of the formula I, wherein R^5 is different from hydrogen and in particular selected from fluorine, chlorine, methyl, trifluoromethyl, methoxy, difluoromethoxy and trifluoromethoxy and more preferably from methyl, methoxy and difluoromethoxy, and located in the para-position, with respect to X, or in the para-position, with respect to the OCHF_2 -radical.
- Amongst the compounds of the formula I, in particular amongst the compounds of embodiments Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig and Ih, likewise preference is given to those, wherein the OCHF_2 -radical is located on the benzene ring in the para-position with respect to X. Amongst these compounds, particular preference is given to those compounds of the formula I, wherein R^5 is hydrogen. Amongst these compounds, likewise preference is given to those compounds of the formula I, wherein R^5 is different from hydrogen and in particular selected from fluorine, chlorine, methyl, trifluoromethyl, methoxy, difluoromethoxy and trifluoromethoxy and more preferably from methyl, methoxy and difluoromethoxy, and located in the meta-position, with respect to X.
- Amongst the compounds of the formula I', in particular amongst the compounds of embodiments I'a, I'b, I'c, I'd, I'e, I'f and I'g, particular preference is given to those, wherein X is attached to the benzene ring in the α -position with respect to the 1,3-dioxole ring. Amongst these compounds, particular preference is given to those compounds of the formula I', wherein R^5 is hydrogen.
- Amongst the compounds of the formula I', in particular amongst the compounds of embodiments I'a, I'b, I'c, I'd, I'e, I'f and I'g, particular preference is given to those, wherein X is attached to the benzene ring in the β -position with respect to the 1,3-dioxole ring. Amongst these compounds, particular preference is given to those compounds of the formula I', wherein R^5 is hydrogen.

A particular preferred embodiment of the invention relates to compounds of the formula I or I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

- X is a bond or a group N-R⁴;
- 5 R¹ is hydrogen or methyl;
- R² is hydrogen or methyl, in particular hydrogen;
- R³ is hydrogen, C₁-C₂ alkyl, fluorine, C₁-C₂ alkoxy or fluorinated C₁-C₂ alkoxy, preferably hydrogen, methyl, methoxy, difluoromethoxy or trifluoromethoxy, in particular hydrogen, methyl or methoxy;
- 10 R⁴ is hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl or cyclopropylmethyl;
- R⁵ is hydrogen, fluorine, chlorine, methyl, trifluoromethyl, methoxy, difluoromethoxy and trifluoromethoxy and more preferably hydrogen, methyl or methoxy;
- R⁶ is hydrogen or fluorine, which is located in the 5- or 6-position of the benzene ring; and
- 15 n is 1 or 2.

A further particular preferred embodiment of the invention relates to compounds of the formula I or I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

- 20 X is a bond or a group N-R⁴;
- R¹ is hydrogen or methyl, preferably hydrogen;
- R² is hydrogen;
- R³ is hydrogen, C₁-C₂ alkyl or C₁-C₂ alkoxy, preferably hydrogen, methyl or methoxy, in particular methyl or methoxy;
- 25 R⁴ is hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl or cyclopropylmethyl, preferably hydrogen;
- R⁵ is hydrogen, chlorine, fluorine, difluoromethoxy, methyl or methoxy, preferably hydrogen, methyl or methoxy, in particular hydrogen;
- R⁶ is hydrogen; and
- 30 n is 1 or 2, preferably 1.

A further particular preferred embodiment of the invention relates to compounds of the formula I or I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

- 35 X is a group N-R⁴;
- R¹ is hydrogen;
- R² is hydrogen;
- R³ is C₁-C₂ alkyl or C₁-C₂ alkoxy, preferably methyl or methoxy;
- R⁴ is hydrogen;
- 40 R⁵ is hydrogen;
- R⁶ is hydrogen; and
- n is 1.

A further particular preferred embodiment of the invention relates to compounds of the formula I or I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

- 5 X is a group N-R⁴;
 R¹ is hydrogen;
 R² is hydrogen;
 R³ is C₁-C₂ alkyl or C₁-C₂ alkoxy, preferably methyl or methoxy;
 R⁴ is hydrogen;
 10 R⁵ is chlorine;
 R⁶ is hydrogen; and
 n is 1.

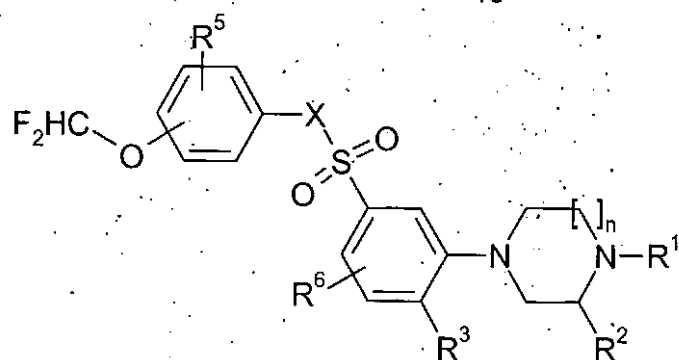
15 A further particular preferred embodiment of the invention relates to compounds of the formula I or I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

- X is a group N-R⁴;
 R¹ is hydrogen;
 R² is hydrogen;
 20 R³ is C₁-C₂ alkyl or C₁-C₂ alkoxy, preferably methyl or methoxy;
 R⁴ is hydrogen;
 R⁵ is fluorine;
 R⁶ is hydrogen; and
 n is 1.

25 A further particular preferred embodiment of the invention relates to compounds of the formula I or I', to their pharmacologically tolerated salts and to the N-oxides thereof, wherein

- X is a group N-R⁴;
 30 R¹ is hydrogen;
 R² is hydrogen;
 R³ is C₁-C₂ alkyl or C₁-C₂ alkoxy, preferably methyl or methoxy;
 R⁴ is hydrogen;
 R⁵ is difluoromethoxy;
 35 R⁶ is hydrogen; and
 n is 1.

40 Examples of compounds according to the present invention are the compounds of the formula I, their pharmacologically tolerated salts and the N-oxides thereof, wherein R⁶ is hydrogen, and the meanings of X, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ and the position of R⁵ and of the moiety OCHF₂ on the benzene ring is given in the following table A:



(I)

Table A

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
1.	1	H	H	OCH ₃	NH	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to NH)
5.	1	H	H	OCH ₃	NH	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
6.	1	H	H	OCH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para to NH)
7.	1	H	H	OCH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
8.	1	H	H	OCH ₃	NH	meta	CH ₃ (para to NH)
9.	1	H	H	OCH ₃	NH	ortho	Cl (para to NH)
10.	1	H	H	OCH ₃	NH	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
11.	1	H	H	OCH ₃	NH	ortho	F (para to NH)
12.	1	H	H	OCH ₃	NH	ortho	F (para to OCHF ₂)
13.	1	H	H	OCH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
14.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	ortho	H
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	ortho	CH ₃ (para to NH)
18.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
19.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para to NH)
20.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
21.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	CH ₃ (para to NH)
22.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	ortho	Cl (para to NH)
23.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
24.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	ortho	F (para to NH)
25.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	ortho	F (para to OCHF ₂)
26.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
27.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
31.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
32.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
33.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
34.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
35.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	Cl (para to X)
36.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
37.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	F (para to X)
38.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	F (para to OCHF ₂)
39.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para to X)
40.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
44.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
45.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
46.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
47.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
48.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	Cl (para to X)
49.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
50.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	F (para to X)
51.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	F (para to OCHF ₂)
52.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para to X)
53.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
57.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
58.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
59.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
60.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
61.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
65.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
66.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
67.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
68.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
69.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	H

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
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	ortho	CH ₃ (para to X)
73.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
74.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
75.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
76.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
77.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
81.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
82.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
83.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
84.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
85.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	H
86.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	H
87.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	para	H
88.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to X)
89.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
90.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to X)
91.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
92.	1	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	CH ₃ (para to X)
93.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	H
94.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	H
95.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	para	H
96.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to X)
97.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
98.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to X)
99.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
100.	1	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	CH ₃ (para to X)
101.	1	H	H	OCH ₃	bond	ortho	H
102.	1	H	H	OCH ₃	bond	meta	H
103.	1	H	H	OCH ₃	bond	para	H
104.	1	H	H	OCH ₃	bond	ortho	CH ₃ (para to X)
105.	1	H	H	OCH ₃	bond	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
106.	1	H	H	OCH ₃	bond	meta	OCH ₃ (para to X)
107.	1	H	H	OCH ₃	bond	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
108.	1	H	H	OCH ₃	bond	meta	CH ₃ (para to X)

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
109.	1	CH ₃	H	OCH ₃	bond	ortho	H
110.	1	CH ₃	H	OCH ₃	bond	meta	H
111.	1	CH ₃	H	OCH ₃	bond	para	H
112.	1	CH ₃	H	OCH ₃	bond	ortho	CH ₃ (para to X)
113.	1	CH ₃	H	OCH ₃	bond	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
114.	1	CH ₃	H	OCH ₃	bond	meta	OCH ₃ (para to X)
115.	1	CH ₃	H	OCH ₃	bond	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
116.	1	CH ₃	H	OCH ₃	bond	meta	CH ₃ (para to X)
117.	2	H	H	OCH ₃	NH	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to NH)
121.	2	H	H	OCH ₃	NH	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
122.	2	H	H	OCH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para to NH)
123.	2	H	H	OCH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
124.	2	H	H	OCH ₃	NH	meta	CH ₃ (para to NH)
125.	2	H	H	OCH ₃	NH	ortho	Cl (para to NH)
126.	2	H	H	OCH ₃	NH	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
127.	2	H	H	OCH ₃	NH	ortho	F (para to NH)
128.	2	H	H	OCH ₃	NH	ortho	F (para to OCHF ₂)
129.	2	H	H	OCH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
130.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to NH)
134.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
135.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para to NH)
136.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
137.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	CH ₃ (para to NH)
138.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	ortho	Cl (para to NH)
139.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
140.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	ortho	F (para to NH)
141.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	ortho	F (para to OCHF ₂)
142.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
143.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
147.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ^b
148.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
149.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
150.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
151.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	Cl (para to X)
152.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
153.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	F (para to X)
154.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	F (para to OCHF ₂)
155.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para to X)
156.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
160.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
161.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
162.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
163.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
164.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	Cl (para to X)
165.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
166.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	F (para to X)
167.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho	F (para to OCHF ₂)
168.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para to X)
169.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
173.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
174.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
175.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
176.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
177.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
181.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
182.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
183.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
184.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
185.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	H
186.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
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	ortho	CH ₃ (para to X)
189.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
190.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
191.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
192.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
193.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
197.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
198.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
199.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
200.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
201.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	H
202.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	H
203.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	para	H
204.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to X)
205.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
206.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to X)
207.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
208.	2	H	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	CH ₃ (para to X)
209.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	H
210.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	H
211.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	para	H
212.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to X)
213.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
214.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to X)
215.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
216.	2	CH ₃	H	OCH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	CH ₃ (para to X)
217.	2	H	H	OCH ₃	bond	ortho	H
218.	2	H	H	OCH ₃	bond	meta	H
219.	2	H	H	OCH ₃	bond	para	H
220.	2	H	H	OCH ₃	bond	ortho	CH ₃ (para to X)
221.	2	H	H	OCH ₃	bond	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
222.	2	H	H	OCH ₃	bond	meta	OCH ₃ (para to X)
223.	2	H	H	OCH ₃	bond	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
224.	2	H	H	OCH ₃	bond	meta	CH ₃ (para to X)
225.	2	CH ₃	H	OCH ₃	bond	ortho	H

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
226.	2	CH ₃	H	OCH ₃	bond	meta	H
227.	2	CH ₃	H	OCH ₃	bond	para	H
228.	2	CH ₃	H	OCH ₃	bond	ortho	CH ₃ (para to X)
229.	2	CH ₃	H	OCH ₃	bond	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
230.	2	CH ₃	H	OCH ₃	bond	meta	OCH ₃ (para to X)
231.	2	CH ₃	H	OCH ₃	bond	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
232.	2	CH ₃	H	OCH ₃	bond	meta	CH ₃ (para to X)
233.	1	H	H	OCHF ₂	NH	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to NH)
237.	1	H	H	OCHF ₂	NH	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
238.	1	H	H	OCHF ₂	NH	meta	OCH ₃ (para to NH)
239.	1	H	H	OCHF ₂	NH	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
240.	1	H	H	OCHF ₂	NH	meta	CH ₃ (para to NH)
241.	1	H	H	OCHF ₂	NH	ortho	Cl (para to NH)
242.	1	H	H	OCHF ₂	NH	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
243.	1	H	H	OCHF ₂	NH	ortho	F (para to NH)
244.	1	H	H	OCHF ₂	NH	ortho	F (para to OCHF ₂)
245.	1	H	H	OCHF ₂	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
246.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to NH)
250.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
251.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	OCH ₃ (para to NH)
252.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
253.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	CH ₃ (para to NH)
254.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	ortho	Cl (para to NH)
255.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
256.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	ortho	F (para to NH)
257.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	ortho	F (para to OCHF ₂)
258.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
259.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
263.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
264.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
265.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
266.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
267.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	Cl (para to X)
268.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
269.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	F (para to X)
270.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	F (para to OCHF ₂)
271.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para to X)
272.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
276.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
277.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
278.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
279.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
280.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	Cl (para to X)
281.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
282.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	F (para to X)
283.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	F (para to OCHF ₂)
284.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para to X)
285.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
289.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
290.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
291.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
292.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
293.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
297.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
298.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
299.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
300.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
301.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	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

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
304.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to X)
305.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
306.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
307.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
308.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
309.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
313.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
314.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
315.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
316.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
317.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	H
318.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	H
319.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	para	H
320.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to X)
321.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
322.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to X)
323.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
324.	1	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	CH ₃ (para to X)
325.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	H
326.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	H
327.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	para	H
328.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to X)
329.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
330.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to X)
331.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
332.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	CH ₃ (para to X)
333.	1	H	H	OCHF ₂	bond	ortho	H
334.	1	H	H	OCHF ₂	bond	meta	H
335.	1	H	H	OCHF ₂	bond	para	H
336.	1	H	H	OCHF ₂	bond	ortho	CH ₃ (para to X)
337.	1	H	H	OCHF ₂	bond	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
338.	1	H	H	OCHF ₂	bond	meta	OCH ₃ (para to X)
339.	1	H	H	OCHF ₂	bond	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
340.	1	H	H	OCHF ₂	bond	meta	CH ₃ (para to X)
341.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	bond	ortho	H
342.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	bond	meta	H

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
343.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	bond	para	H
344.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	bond	ortho	CH ₃ (para to X)
345.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	bond	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
346.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	bond	meta	OCH ₃ (para to X)
347.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	bond	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
348.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	bond	meta	CH ₃ (para to X)
349.	2	H	H	OCHF ₂	NH	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to NH)
353.	2	H	H	OCHF ₂	NH	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
354.	2	H	H	OCHF ₂	NH	meta	OCH ₃ (para to NH)
355.	2	H	H	OCHF ₂	NH	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
356.	2	H	H	OCHF ₂	NH	meta	CH ₃ (para to NH)
357.	2	H	H	OCHF ₂	NH	ortho	Cl (para to NH)
358.	2	H	H	OCHF ₂	NH	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
359.	2	H	H	OCHF ₂	NH	ortho	F (para to NH)
360.	2	H	H	OCHF ₂	NH	ortho	F (para to OCHF ₂)
361.	2	H	H	OCHF ₂	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
362.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to NH)
366.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
367.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	OCH ₃ (para to NH)
368.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
369.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	CH ₃ (para to NH)
370.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	ortho	Cl (para to NH)
371.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
372.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	ortho	F (para to NH)
373.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	ortho	F (para to OCHF ₂)
374.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
375.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
379.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
380.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
381.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
382.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
383.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	Cl (para to X)
384.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
385.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	F (para to X)
386.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	F (para to OCHF ₂)
387.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para to X)
388.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
392.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
393.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
394.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
395.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
396.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	Cl (para to X)
397.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
398.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	F (para to X)
399.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho	F (para to OCHF ₂)
400.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para to X)
401.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
405.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
406.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
407.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
408.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
409.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
413.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
414.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
415.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
416.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
417.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
421.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
422.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
423.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
424.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
425.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
429.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
430.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
431.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
432.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
433.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	H
434.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	H
435.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	para	H
436.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to X)
437.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
438.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to X)
439.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
440.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	CH ₃ (para to X)
441.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	H
442.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	H
443.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	para	H
444.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to X)
445.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
446.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to X)
447.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
448.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	CH ₃ (para to X)
449.	2	H	H	OCHF ₂	bond	ortho	H
450.	2	H	H	OCHF ₂	bond	meta	H
451.	2	H	H	OCHF ₂	bond	para	H
452.	2	H	H	OCHF ₂	bond	ortho	CH ₃ (para to X)
453.	2	H	H	OCHF ₂	bond	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
454.	2	H	H	OCHF ₂	bond	meta	OCH ₃ (para to X)
455.	2	H	H	OCHF ₂	bond	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
456.	2	H	H	OCHF ₂	bond	meta	CH ₃ (para to X)
457.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	bond	ortho	H
458.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	bond	meta	H
459.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	bond	para	H

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
460.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	bond	ortho	CH ₃ (para to X)
461.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	bond	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
462.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	bond	meta	OCH ₃ (para to X)
463.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	bond	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
464.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	bond	meta	CH ₃ (para to X)
465.	1	H	H	CH ₃	NH	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to NH)
469.	1	H	H	CH ₃	NH	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
470.	1	H	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para to NH)
471.	1	H	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
472.	1	H	H	CH ₃	NH	meta	CH ₃ (para to NH)
473.	1	H	H	CH ₃	NH	ortho	Cl (para to NH)
474.	1	H	H	CH ₃	NH	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
475.	1	H	H	CH ₃	NH	ortho	F (para to NH)
476.	1	H	H	CH ₃	NH	ortho	F (para to OCHF ₂)
477.	1	H	H	CH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
478.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to NH)
482.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
483.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para to NH)
484.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
485.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	CH ₃ (para to NH)
486.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	ortho	Cl (para to NH)
487.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
488.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	ortho	F (para to NH)
489.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	ortho	F (para to OCHF ₂)
490.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
491.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
495.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
496.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
497.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
498.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para to X)

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
499.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	Cl (para to X)
500.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
501.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	F (para to X)
502.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	F (para to OCHF ₂)
503.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para to X)
504.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
508.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
509.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
510.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
511.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
512.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	Cl (para to X)
513.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
514.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	F (para to X)
515.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	F (para to OCHF ₂)
516.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para to X)
517.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
521.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
522.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
523.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
524.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
525.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
529.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
530.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
531.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
532.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
533.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
537.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
538.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
539.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
540.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
541.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
545.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
546.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
547.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
548.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
549.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	H
550.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	H
551.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	para	H
552.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to X)
553.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
554.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to X)
555.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
556.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	CH ₃ (para to X)
557.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	H
558.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	H
559.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	para	H
560.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to X)
561.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
562.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to X)
563.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
564.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	CH ₃ (para to X)
565.	1	H	H	CH ₃	bond	ortho	H
566.	1	H	H	CH ₃	bond	meta	H
567.	1	H	H	CH ₃	bond	para	H
568.	1	H	H	CH ₃	bond	ortho	CH ₃ (para to X)
569.	1	H	H	CH ₃	bond	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
570.	1	H	H	CH ₃	bond	meta	OCH ₃ (para to X)
571.	1	H	H	CH ₃	bond	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
572.	1	H	H	CH ₃	bond	meta	CH ₃ (para to X)
573.	1	CH ₃	H	CH ₃	bond	ortho	H
574.	1	CH ₃	H	CH ₃	bond	meta	H
575.	1	CH ₃	H	CH ₃	bond	para	H
576.	1	CH ₃	H	CH ₃	bond	ortho	CH ₃ (para to X)

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
577.	1	CH ₃	H	CH ₃	bond	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
578.	1	CH ₃	H	CH ₃	bond	meta	OCH ₃ (para to X)
579.	1	CH ₃	H	CH ₃	bond	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
580.	1	CH ₃	H	CH ₃	bond	meta	CH ₃ (para to X)
581.	2	H	H	CH ₃	NH	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to NH)
585.	2	H	H	CH ₃	NH	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
586.	2	H	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para to NH)
587.	2	H	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
588.	2	H	H	CH ₃	NH	meta	CH ₃ (para to NH)
589.	2	H	H	CH ₃	NH	ortho	Cl (para to NH)
590.	2	H	H	CH ₃	NH	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
591.	2	H	H	CH ₃	NH	ortho	F (para to NH)
592.	2	H	H	CH ₃	NH	ortho	F (para to OCHF ₂)
593.	2	H	H	CH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
594.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to NH)
598.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
599.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para to NH)
600.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
601.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	CH ₃ (para to NH)
602.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	ortho	Cl (para to NH)
603.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
604.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	ortho	F (para to NH)
605.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	ortho	F (para to OCHF ₂)
606.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
607.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
611.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
612.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
613.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
614.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
615.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	Cl (para to X)

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
616.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
617.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	F (para to X)
618.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	F (para to OCHF ₂)
619.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para to X)
620.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
624.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
625.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
626.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
627.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
628.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	Cl (para to X)
629.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
630.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	F (para to X)
631.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	ortho	F (para to OCHF ₂)
632.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para to X)
633.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho	H
634.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	H
635.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	para	H
636.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to X)
637.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
638.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
639.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
640.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
641.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
645.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
646.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
647.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
648.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
649.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
653.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
654.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
655.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
656.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
657.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
661.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
662.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
663.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
664.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
665.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	H
666.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	H
667.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	para	H
668.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to X)
669.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
670.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to X)
671.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
672.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	CH ₃ (para to X)
673.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	H
674.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	H
675.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	para	H
676.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to X)
677.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
678.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to X)
679.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
680.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	CH ₃ (para to X)
681.	2	H	H	CH ₃	bond	ortho	H
682.	2	H	H	CH ₃	bond	meta	H
683.	2	H	H	CH ₃	bond	para	H
684.	2	H	H	CH ₃	bond	ortho	CH ₃ (para to X)
685.	2	H	H	CH ₃	bond	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
686.	2	H	H	CH ₃	bond	meta	OCH ₃ (para to X)
687.	2	H	H	CH ₃	bond	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
688.	2	H	H	CH ₃	bond	meta	CH ₃ (para to X)
689.	2	CH ₃	H	CH ₃	bond	ortho	H
690.	2	CH ₃	H	CH ₃	bond	meta	H
691.	2	CH ₃	H	CH ₃	bond	para	H
692.	2	CH ₃	H	CH ₃	bond	ortho	CH ₃ (para to X)
693.	2	CH ₃	H	CH ₃	bond	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
694.	2	CH ₃	H	CH ₃	bond	meta	OCH ₃ (para to X)
695.	2	CH ₃	H	CH ₃	bond	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
696.	2	CH ₃	H	CH ₃	bond	meta	CH ₃ (para to X)
697.	1	H	H	F	NH	ortho	H
698.	1	H	H	F	NH	meta	H
699.	1	H	H	F	NH	para	H
700.	1	H	H	F	NH	ortho	CH ₃ (para to NH)
701.	1	H	H	F	NH	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
702.	1	H	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para to NH)
703.	1	H	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
704.	1	H	H	F	NH	meta	CH ₃ (para to NH)
705.	1	H	H	F	NH	ortho	Cl (para to NH)
706.	1	H	H	F	NH	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
707.	1	H	H	F	NH	ortho	F (para to NH)
708.	1	H	H	F	NH	ortho	F (para to OCHF ₂)
709.	1	H	H	F	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
710.	1	CH ₃	H	F	NH	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to NH)
714.	1	CH ₃	H	F	NH	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
715.	1	CH ₃	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para to NH)
716.	1	CH ₃	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
717.	1	CH ₃	H	F	NH	meta	CH ₃ (para to NH)
718.	1	CH ₃	H	F	NH	ortho	Cl (para to NH)
719.	1	CH ₃	H	F	NH	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
720.	1	CH ₃	H	F	NH	ortho	F (para to NH)
721.	1	CH ₃	H	F	NH	ortho	F (para to OCHF ₂)
722.	1	CH ₃	H	F	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
723.	1	H	H	F	NCH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
727.	1	H	H	F	NCH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
728.	1	H	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
729.	1	H	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
730.	1	H	H	F	NCH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
731.	1	H	H	F	NCH ₃	ortho	Cl (para to X)
732.	1	H	H	F	NCH ₃	ortho	Cl (para to OCHF ₂)

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
733.	1	H	H	F	NCH ₃	ortho	F (para to X)
734.	1	H	H	F	NCH ₃	ortho	F (para to OCHF ₂)
735.	1	H	H	F	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para to X)
736.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
740.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
741.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
742.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
743.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
744.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	ortho	Cl (para to X)
745.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
746.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	ortho	F (para to X)
747.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	ortho	F (para to OCHF ₂)
748.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para to X)
749.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
753.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
754.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
755.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
756.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
757.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	ortho	H
758.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	H
759.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	para	H
760.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to X)
761.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
762.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
763.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
764.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
765.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
769.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
770.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
771.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
772.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
773.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
777.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
778.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
779.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
780.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
781.	1	H	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	H
782.	1	H	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	H
783.	1	H	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	para	H
784.	1	H	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to X)
785.	1	H	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
786.	1	H	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to X)
787.	1	H	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
788.	1	H	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	CH ₃ (para to X)
789.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	H
790.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	H
791.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	para	H
792.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to X)
793.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
794.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to X)
795.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
796.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	CH ₃ (para to X)
797.	1	H	H	F	bond	ortho	H
798.	1	H	H	F	bond	meta	H
799.	1	H	H	F	bond	para	H
800.	1	H	H	F	bond	ortho	CH ₃ (para to X)
801.	1	H	H	F	bond	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
802.	1	H	H	F	bond	meta	OCH ₃ (para to X)
803.	1	H	H	F	bond	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
804.	1	H	H	F	bond	meta	CH ₃ (para to X)
805.	1	CH ₃	H	F	bond	ortho	H
806.	1	CH ₃	H	F	bond	meta	H
807.	1	CH ₃	H	F	bond	para	H
808.	1	CH ₃	H	F	bond	ortho	CH ₃ (para to X)
809.	1	CH ₃	H	F	bond	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
810.	1	CH ₃	H	F	bond	meta	OCH ₃ (para to X)

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
811.	1	CH ₃	H	F	bond	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
812.	1	CH ₃	H	F	bond	meta	CH ₃ (para to X)
813.	2	H	H	F	NH	ortho	H
814.	2	H	H	F	NH	meta	H
815.	2	H	H	F	NH	para	H
816.	2	H	H	F	NH	ortho	CH ₃ (para to NH)
817.	2	H	H	F	NH	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
818.	2	H	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para to NH)
819.	2	H	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
820.	2	H	H	F	NH	meta	CH ₃ (para to NH)
821.	2	H	H	F	NH	ortho	Cl (para to NH)
822.	2	H	H	F	NH	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
823.	2	H	H	F	NH	ortho	F (para to NH)
824.	2	H	H	F	NH	ortho	F (para to OCHF ₂)
825.	2	H	H	F	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
826.	2	CH ₃	H	F	NH	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to NH)
830.	2	CH ₃	H	F	NH	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
831.	2	CH ₃	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para to NH)
832.	2	CH ₃	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
833.	2	CH ₃	H	F	NH	meta	CH ₃ (para to NH)
834.	2	CH ₃	H	F	NH	ortho	Cl (para to NH)
835.	2	CH ₃	H	F	NH	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
836.	2	CH ₃	H	F	NH	ortho	F (para to NH)
837.	2	CH ₃	H	F	NH	ortho	F (para to OCHF ₂)
838.	2	CH ₃	H	F	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
839.	2	H	H	F	NCH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
843.	2	H	H	F	NCH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
844.	2	H	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
845.	2	H	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
846.	2	H	H	F	NCH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
847.	2	H	H	F	NCH ₃	ortho	Cl (para to X)
848.	2	H	H	F	NCH ₃	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
849.	2	H	H	F	NCH ₃	ortho	F (para to X)

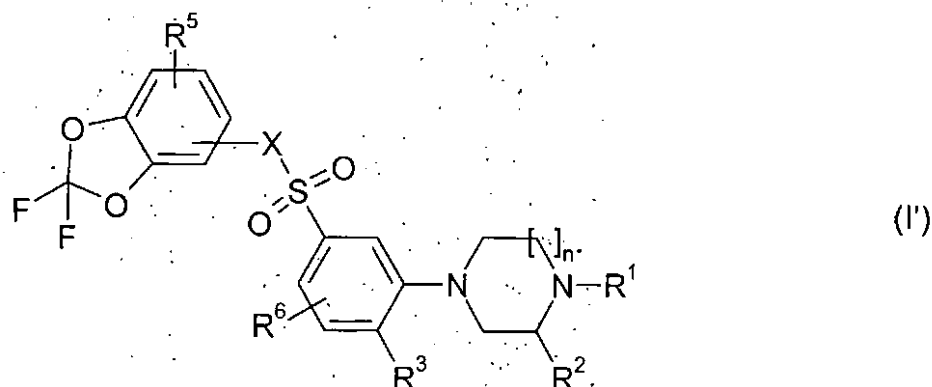
No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
850.	2	H	H	F	NCH ₃	ortho	F (para to OCHF ₂)
851.	2	H	H	F	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para to X)
852.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	ortho	H
853.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	H
854.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	para	H
855.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	ortho	CH ₃ (para to X)
856.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
857.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
858.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
859.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
860.	2	CH ₃	H	F	NH	ortho	Cl (para to X)
861.	2	CH ₃	H	F	NH	ortho	Cl (para to OCHF ₂)
862.	2	CH ₃	H	F	NH	ortho	F (para to X)
863.	2	CH ₃	H	F	NH	ortho	F (para to OCHF ₂)
864.	2	CH ₃	H	F	NH	meta	OCHF ₂ (para to X)
865.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
869.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
870.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
871.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
872.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
873.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
877.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
878.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
879.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
880.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
881.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	H
882.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
883.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
884.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to X)
885.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
886.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
887.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
888.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
889.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	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	ortho	CH ₃ (para to X)
893.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
894.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to X)
895.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
896.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para to X)
897.	2	H	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	H
898.	2	H	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	H
899.	2	H	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	para	H
900.	2	H	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to X)
901.	2	H	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
902.	2	H	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	Meta	OCH ₃ (para to X)
903.	2	H	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
904.	2	H	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	CH ₃ (para to X)
905.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	H
906.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	H
907.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	para	H
908.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to X)
909.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
910.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to X)
911.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
912.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-cyclopropyl	meta	CH ₃ (para to X)
913.	2	H	H	F	bond	ortho	H
914.	2	H	H	F	bond	meta	H
915.	2	H	H	F	bond	para	H
916.	2	H	H	F	bond	ortho	CH ₃ (para to X)
917.	2	H	H	F	bond	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
918.	2	H	H	F	bond	meta	OCH ₃ (para to X)
919.	2	H	H	F	bond	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)
920.	2	H	H	F	bond	meta	CH ₃ (para to X)
921.	2	CH ₃	H	F	bond	ortho	H
922.	2	CH ₃	H	F	bond	meta	H
923.	2	CH ₃	H	F	bond	para	H
924.	2	CH ₃	H	F	bond	ortho	CH ₃ (para to X)
925.	2	CH ₃	H	F	bond	ortho	CH ₃ (para to OCHF ₂)
926.	2	CH ₃	H	F	bond	meta	OCH ₃ (para to X)
927.	2	CH ₃	H	F	bond	meta	OCH ₃ (para to OCHF ₂)

No.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ *	R ⁵
928.	2	CH ₃	H	F	bond	meta	CH ₃ (para to X)

* Position of OCHF₂ versus X

- 5 Examples of compounds according to the present invention are the compounds of the formula I', their pharmacologically tolerated salts and the N-oxides thereof, wherein R⁵ and R⁶ are hydrogen, and the meanings of X, R¹, R², R³, R⁴ and n and the position of X is given in the following table B:



10 Table B:

	n	R ¹	R ²	R ³	X	Position of X vs. difluorodioxolan
929.	1	H	H	OCH ₃	NH	ortho
930.	1	H	H	OCH ₃	NH	meta
931.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	ortho
932.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta
933.	2	H	H	OCH ₃	NH	ortho
934.	2	H	H	OCH ₃	NH	meta
935.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	ortho
936.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	meta
937.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho
938.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta
939.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho
940.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta
941.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho
942.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta
943.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	ortho
944.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta
945.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho
946.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
947.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho

	n	R ¹	R ²	R ³	X	Position of X vs. difluorodioxolan
948.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
949.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho
950.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
951.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho
952.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
953.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	ortho
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	ortho
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	ortho
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	ortho
960.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
961.	1	H	H	OCH ₃	Bond	meta
962.	1	CH ₃	H	OCH ₃	Bond	ortho
963.	1	CH ₃	H	OCH ₃	Bond	meta
964.	2	H	H	OCH ₃	Bond	ortho
965.	2	H	H	OCH ₃	Bond	meta
966.	2	CH ₃	H	OCH ₃	Bond	ortho
967.	2	CH ₃	H	OCH ₃	Bond	meta
968.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho
969.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta
970.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho
971.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta
972.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho
973.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta
974.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	ortho
975.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta
976.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	ortho
977.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta
978.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	ortho
979.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta
980.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	ortho
981.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta
982.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	ortho
983.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta
984.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	ortho
985.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta

	n	R ¹	R ²	R ³	X	Position of X vs. difluorodioxolan
986.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	ortho
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	ortho
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	ortho
991.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
992.	1	H	H	OCHF ₂	Bond	meta
993.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	Bond	ortho
994.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	Bond	meta
995.	2	H	H	OCHF ₂	Bond	ortho
996.	2	H	H	OCHF ₂	Bond	meta
997.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	Bond	ortho
998.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	Bond	meta
999.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	ortho
1000.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta
1001.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	ortho
1002.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta
1003.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	ortho
1004.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta
1005.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	ortho
1006.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta
1007.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho
1008.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
1009.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho
1010.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
1011.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho
1012.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
1013.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	ortho
1014.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
1015.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	ortho
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	ortho
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	ortho
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	ortho
1022.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1023.	1	H	H	CH ₃	Bond	meta

	n	R ¹	R ²	R ³	X	Position of X vs. difluorodioxolan
1024.	1	CH ₃	H	CH ₃	Bond	ortho
1025.	1	CH ₃	H	CH ₃	Bond	meta
1026.	2	H	H	CH ₃	Bond	ortho
1027.	2	H	H	CH ₃	Bond	meta
1028.	2	CH ₃	H	CH ₃	Bond	ortho
1029.	2	CH ₃	H	CH ₃	Bond	meta
1030.	1	H	H	F	NCH ₃	ortho
1031.	1	H	H	F	NCH ₃	meta
1032.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	ortho
1033.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta
1034.	2	H	H	F	NCH ₃	ortho
1035.	2	H	H	F	NCH ₃	meta
1036.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	ortho
1037.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta
1038.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	ortho
1039.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta
1040.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	ortho
1041.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta
1042.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	ortho
1043.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta
1044.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	ortho
1045.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta
1046.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	ortho
1047.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1048.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	ortho
1049.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1050.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	ortho
1051.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1052.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	ortho
1053.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1054.	1	H	H	F	Bond	meta
1055.	1	CH ₃	H	F	Bond	ortho
1056.	1	CH ₃	H	F	Bond	meta
1057.	2	H	H	F	Bond	ortho
1058.	2	H	H	F	Bond	meta
1059.	2	CH ₃	H	F	Bond	ortho
1060.	2	CH ₃	H	F	Bond	meta

Table C:

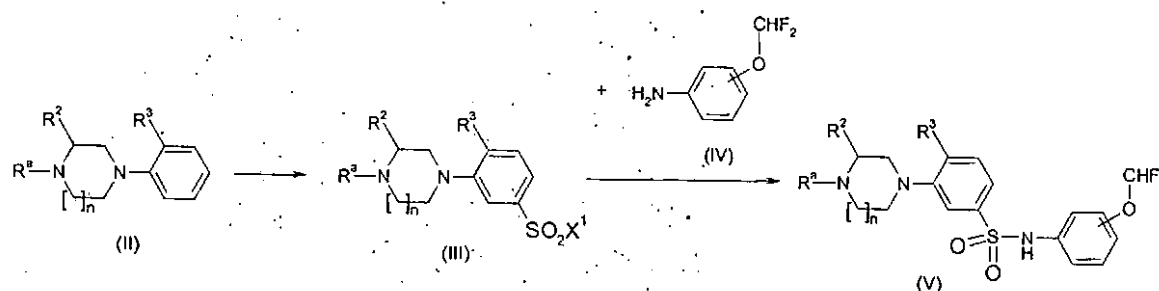
Further examples are compounds of the formula I, where R^6 is hydrogen, n, R^1 , R^3 , X and R^5 are as defined in the rows of Table A, wherein R^2 is methyl instead of hydrogen (compounds 1061 to 1988) and the physiologically tolerated acid addition salts or the N-oxides thereof.

Table D:

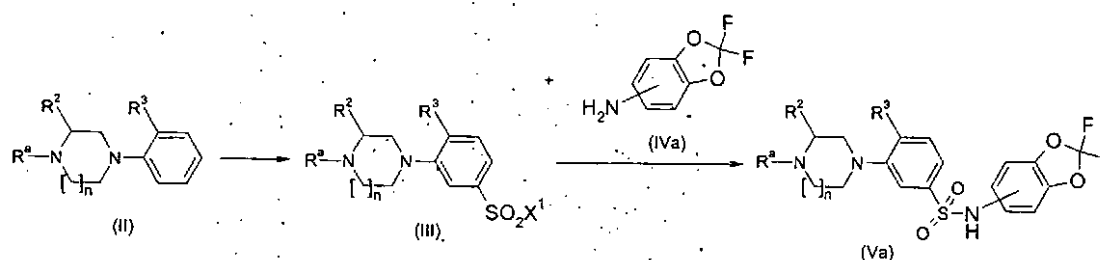
Further examples are compounds of the formula I', where R^5 and R^6 are hydrogen, n, R^1 , R^3 and X are as defined in the rows of Table B, wherein R^2 is methyl instead of hydrogen (compounds 1989 to 2120) and the physiologically tolerated acid addition salts or the N-oxides thereof.

The compounds I and I' according to the invention are prepared in analogy with methods known from the literature. An important approach to the compounds according to the invention is offered by the reaction of a 1-(piperazin-1-yl) or 1-(homopiperazin-1-yl) compound II where R^3 is e.g. methyl or methoxy with chlorosulfonic acid and subsequent reaction of the intermediate sulfonyl chloride (III) with an aniline derivative IV as depicted in scheme 1 or with a 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxolane derivative IVa as depicted in scheme 1a.

Scheme 1:



Scheme 1a:



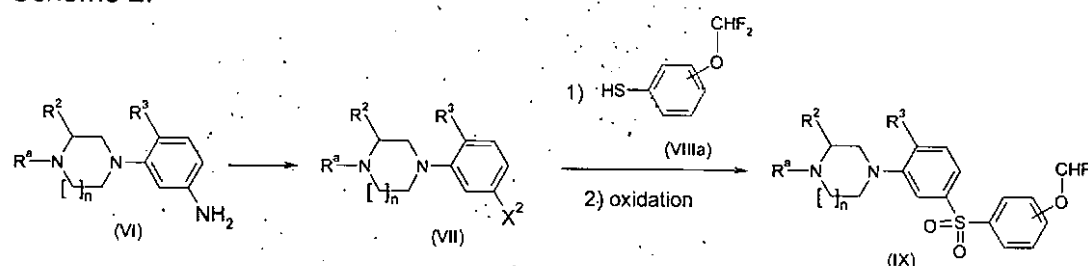
In schemes 1 and 1a, n, R^2 and R^3 are as defined herein. R^a is a nitrogen protecting group or methyl. Suitable N-protecting groups are described, for example, in P.J. Kocienski "Protecting Groups", 2nd ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, pp 186-

237 and in the literature cited therein. Preferred examples of N-protecting groups are e.g. oxycarbonyl groups such as C₁-C₆-alkoxycarbonyl, e.g. methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and Boc (tert-butoxycarbonyl) and other oxycarbonyl groups such as benzyloxycarbonyl (Cbz), allyloxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) and 2-trimethylsilylethoxycarbonyl (Teoc), or 2-propenyl (allyl). Especially preferred for introduction of a sulfonylchloride group is the trifluoroacetyl group as a protecting group for the piperazine or homopiperazine nitrogen. X¹ is a nucleophilically displaceable leaving group, in particular a halogen atom and, especially, chlorine or bromine.

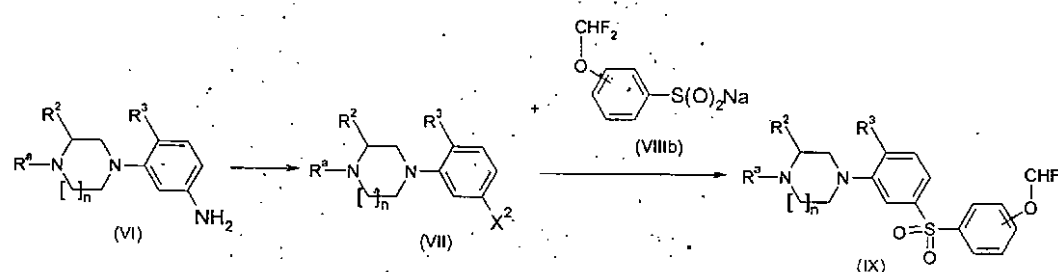
- 10 Sulfone compounds of the present invention where X is a bond can be prepared according to schemes 2 and 3, either from compounds VII (which in itself can be prepared from aniline compounds VI where the NH₂ group is transformed into a group X² which can either be e.g. iodine or bromine, via a Sandmeyer reaction) by reaction with a thiophenol compound VIIIa and subsequent oxidation of the sulfide (scheme 2)
- 15 with suitable oxidizing agents such as oxone or peracids, or by reaction of a compound VII with the salt of a sulfinic acid derivative VIIIb (usually the sodium salt) without the further need for an oxidative step (scheme 3; e.g. Synlett, 2003, 361 Cacchi et al.).

In schemes 2 and 3, n, R² and R³ are as defined herein. R^a is a nitrogen protecting group or methyl.

Scheme 2:



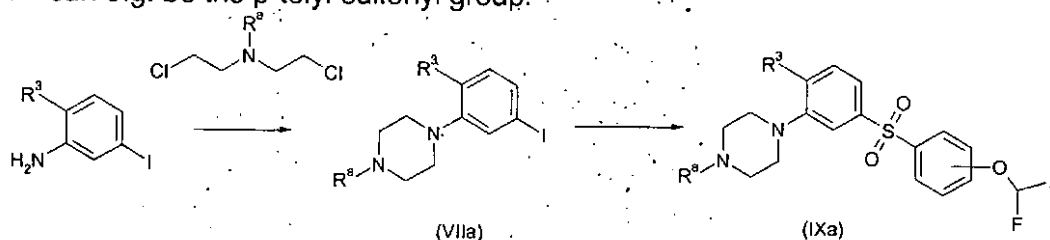
Scheme 3:



Compounds of formula (IX) can be prepared by the palladium-catalyzed reaction of the sulfinic acid salt VIIIb with compounds VII, wherein X² is bromine or iodine. A suitable palladium catalyst is tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (Pd₂(dba)₃). The sulfone (IX) is usually prepared in the presence of Xantphos, a rigid bidendate ligand. The reaction is also usually carried out in the presence of n-tetrabutylammonium chloride.

Sulfinate compounds VIIIb are either commercially available or can e.g. be prepared from the corresponding sulfonyl chlorides by reaction with sodium sulfite under basic conditions.

- 5 Compounds VIIa, wherein R^3 is as defined above, can also be prepared from suitable aniline compounds by reaction with a suitably protected bis(2-chloroethyl)-amine where R^a can e.g. be the p-tolyl-sulfonyl group.



- 10 Compounds of the formulae V and Va, wherein R^a is a nitrogen protecting group, in particular trifluoroacetyl, a C_1 - C_6 -alkoxycarbonyl group such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and Boc (tert-butoxycarbonyl), are novel and thus form also part of the present invention.

- 15 Compounds of the formula V, wherein R^a is methyl correspond to compounds I, wherein R^1 is methyl. Compounds of the formula Va, wherein R^a is methyl correspond to compounds I', wherein R^1 is methyl.

- 20 The reaction depicted in schemes 1. and 1a takes place under the reaction conditions which are customary for preparing arylsulfonamide compounds or arylsulfonic esters, respectively, and which are described, for example, in J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, 1985 p 444 and the literature cited therein, European J. Org. Chem. 2002 (13), pp. 2094-2108, Tetrahedron 2001, 57 (27) pp. 5885-5895, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2000, 10(8), pp. 835-838 and Synthesis 2000 (1), pp. 103-108.

- 25 The reaction customarily takes place in an inert solvent, for example in an ether, such as diethyl ether, diisopropyl ether, methyl tert-butyl ether or tetrahydrofuran, a halohydrocarbon, such as dichloromethane, an aliphatic or cycloaliphatic hydrocarbon, such as pentane, hexane or cyclohexane, or an aromatic hydrocarbon, such as toluene, xylene, cumene and the like, or in a mixture of the abovementioned solvents.
- 30 The reaction of compound III with compound IV (or compound IVa) is customarily carried out in the presence of an auxiliary base. Suitable bases are inorganic bases, such as sodium carbonate or potassium carbonate, or sodium hydrogen carbonate or potassium hydrogen carbonate, and organic bases, for example trialkylamines, such as triethylamine, or pyridine compounds, such as pyridine, lutidine, 4-dimethylamino-pyridine and the like. The latter compounds can at the same time serve as solvents.
- 35

The auxiliary base is customarily employed in at least equimolar quantities, based on the amine compound II.

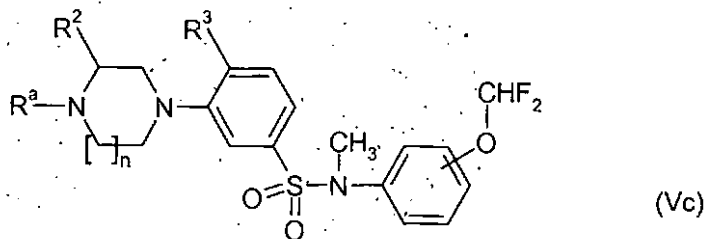
The reaction of compound III with compound IV or IVa, respectively yields compound V or Va, respectively, which, in case R^a is an N-protecting group, is deprotected to yield the compound of the general formula I or I', wherein R^1 is hydrogen. Deprotection of the compound V or Va, respectively, can be achieved by standard methods, e.g. by the methods as described in P.J. Kocienski "Protecting Groups", 2nd ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, pp 186-237 and in the literature cited therein.

Customary methods can then be used to react these compounds with a methylating agent such as methyl iodide or dimethyl sulfate resulting in a compound of the formula I or I', respectively, in which R^1 is methyl. The reaction conditions which are required for this methylating reaction are disclosed, for example, in WO 02/083652, Tetrahedron 2000, 56(38) pp. 7553-7560 and Synlett. 2000 (4), pp. 475-480.

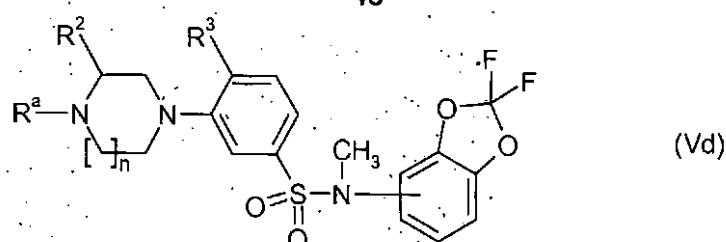
For preparing a compound of formula I or I', respectively, in which R^1 is methyl, it is likewise possible to react a compound of formula I or I', in which R^1 is hydrogen, with formaldehyde in the presence of a reducing agent in a sense of a reductive amination. Suitable reducing agents are borohydrides such as sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride or borane-pyridine. The reductive amination is usually carried out in an organic solvent such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, tetrahydrofuran or acetonitrile.

Reaction of the compound V or Va with an alkylating agent yields a compound of the formula V' or V'a, respectively, wherein n , R^a , R^2 and R^3 are as defined above. In the compound of the formula V' or V'a, respectively, the sulfonamide hydrogen is replaced by C_1 - C_4 alkyl, C_3 - C_4 cycloalkyl, or C_3 - C_4 cycloalkyl- CH_2 .

It is possible to react the compound V or Va with a methylating agent such as methyl iodide or dimethyl sulfate to yield a compound of the formula Vc or Vd, respectively, wherein n , R^a , R^2 and R^3 are as defined above.



48



If R^a in formulae Vc or Vd is an N-protecting group, compound Vc or Vd, respectively is deprotected to yield the compound of the general formula I, wherein R^1 is hydrogen.

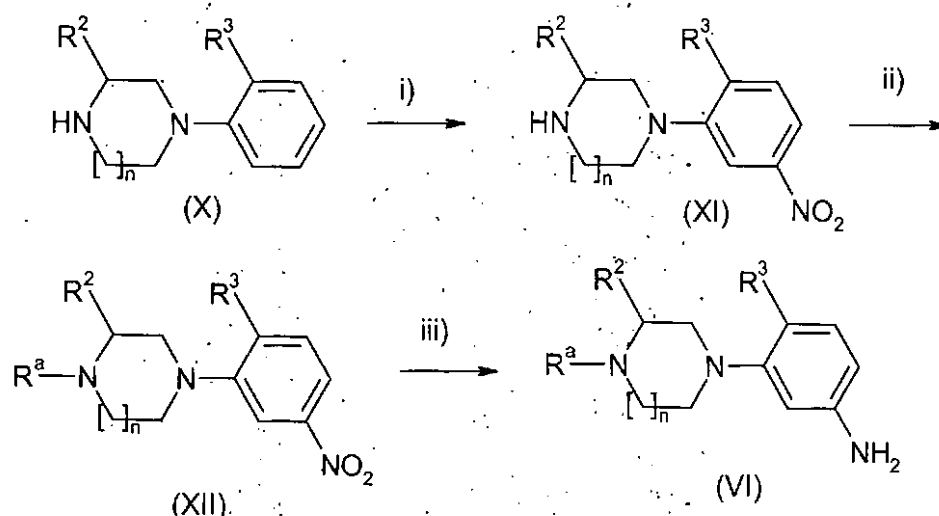
- 5 Deprotection of the compound Vc or Vd can be achieved by standard methods, e.g. by the methods as described in P.J. Kocienski "Protecting Groups", 2nd ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, pp 186-237 and in the literature cited therein.

- 10 Compounds V and IX where R^a is methyl can best be prepared by reaction of compounds V and IX where R^a is hydrogen with formaldehyde under reducing conditions as described above.

The compounds of the general formula VI are known per se or can be prepared in the manner shown in scheme 4.

15

Scheme 4:



In scheme 4, n , R^a , R^2 and R^3 are as defined herein.

- 20 In step i) of scheme 4, the compound X is subjected to a nitration under standard conditions thereby yielding compound XI. Reaction conditions can be taken e.g. from US 6,599,904 or from the working examples of the present application.

In step ii) of scheme 4, the NH-group of compound XI is protected, either by a conventional N-protecting group as defined above or by introducing a methyl group via a methylating agent such as methyl bromide, methyl iodide or dimethyl sulfate.

Introduction of an N-protecting group into compound XI can be achieved by standard methods, e.g. by the methods as described in P.J. Kocienski "Protecting Groups", 2nd ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, pp 186-237 and in the literature cited therein. Methylation of compound XI is likewise achieved by standard methods of Organic chemistry.

- 10 In step iii), the nitro group in compound XII is reduced to the NH₂ group to yield compound VI. The reaction conditions which are required for step iii) correspond to the customary conditions for reducing aromatic nitro groups which have been described extensively in the literature (see, for example, J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd ed., J. Wiley & Sons, New-York, 1985, p. 1183 and the literature cited in this
- 15 reference). The reduction can be achieved, for example, by reacting the nitro compound XII with a metal such as iron, zinc or tin under acidic reaction conditions, i.e. using nascent hydrogen, or using a complex hydride such as lithium aluminum hydride or sodium borohydride, preferably in the presence of transition metal compounds of nickel or cobalt such as NiCl₂(P(phenyl)₃)₂, or CoCl₂, (see Ono et al. Chem. Ind. (London), 1983 p.480), or using NaBH₄ (see Lalancette et al. Can. J. Chem. 49, 1971, p. 2990), with it being possible to carry out these reductions, depending on the given reagent, in substance or in a solvent or diluent. Alternatively, the reduction of XII to VI can be carried out with hydrogen in the presence of a transition metal catalyst, e.g. using hydrogen in the presence of catalysts based on platinum, palladium, nickel,
- 25 ruthenium or rhodium. The catalysts can contain the transition metal in elemental form or in the form of a complex compound, of a salt or of an oxide of the transition metal, with it being possible, for the purpose of modifying the activity, to use customary coligands, e.g. organic phosphine compounds, such as triphenylphosphine, tricyclohexylphosphine or tri-n-butylphosphines or phosphites. The catalyst is
- 30 customarily employed in quantities of from 0.001 to 1 mol per mol of compound XII, calculated as catalyst metal. In a preferred variant, the reduction is effected using tin(II) chloride in analogy with the methods described in Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2002, 12(15), pp. 1917-1919 and J. Med. Chem. 2002, 45(21), pp. 4679-4688. The reaction of XII with tin(II) chloride is preferably carried out in an inert organic
- 35 solvent, preferably an alcohol such as methanol, ethanol, isopropanol or butanol.

If not indicated otherwise, the above-described reactions are generally carried out in a solvent at temperatures between room temperature and the boiling temperature of the solvent employed. Alternatively, the activation energy which is required for the reaction

40 can be introduced into the reaction mixture using microwaves, something which has proved to be of value, in particular, in the case of the reactions catalyzed by transition metals (with regard to reactions using microwaves, see Tetrahedron 2001, 57, p. 9199

ff. p. 9225 ff. and also, in a general manner, "Microwaves in Organic Synthesis", André Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002.

5 The acid addition salts of compounds I and I' are prepared in a customary manner by mixing the free base with a corresponding acid, where appropriate in solution in an organic solvent, for example acetonitrile, a lower alcohol, such as methanol, ethanol or propanol, an ether, such as diethyl ether, methyl *tert*-butyl ether or diisopropyl ether, a ketone, such as acetone or methyl ethyl ketone, an ester, such as ethyl acetate, mixtures thereof as well as mixtures thereof with water.

10 The compounds of the present invention can be a 5-HT₆ receptor agonist, including partial agonistic activity, or a 5-HT₆ receptor antagonist, including inverse agonist activity.

15 The compounds of formulae I and I' according to the present invention, as well as their salts and their N-oxides, have a surprisingly high affinity for 5-HT₆ receptors. The high affinity of the compounds according to the invention for 5-HT₆ receptors is reflected in very low in-vitro receptor binding constants ($K_i(5\text{-HT}_6)$ values) of as a rule less than 500, 100 or 50 nM (nmol/l), preferably of less than 10 nM and, in particular of less than 20 5 nM. The displacement of ³H-LSD can, for example, be used in receptor binding studies for determining binding affinities to 5-HT₆ receptors.

25 Furthermore the compounds of formulae I and I', as well as their salts and their N-oxides, are highly selective 5-HT₆ receptor ligands which, because of their low affinity for other receptors such as dopamine receptors, adrenergic receptors, muscarinic receptors, histamine receptors, opiate receptors, in particular dopamine D₂, α_1 -adrenergic and histamine H₁ receptors, give rise to fewer side-effects than other, less selective 5-HT₆ ligands.

30 For instance the 5-HT₆/D₂, 5-HT₆/ α_1 -adrenergic or 5-HT₆/H₁selectivities of the compounds according to the present invention, i.e. the ratios $K_i(D_2)/K_i(5\text{-HT}_6)$, $K_i(\alpha_1\text{-adrenergic})/K_i(5\text{-HT}_6)$ or $K_i(H_1)/K_i(5\text{-HT}_6)$ of the receptor binding constants, is as a rule at least 25, preferably at least 50, even better at least 100.

35 The displacement of [³H]SCH23390 or [¹²⁵I]spiperone can be used, for example, for carrying out receptor binding studies on D₁, D₂ and D₄ receptors.

40 Furthermore the compounds of the present invention because of their structural features are susceptible to display an enhanced brain penetration than other known 5-HT₆ receptor ligands.

Because of their binding profile, the compounds of the present invention can be used for treating diseases which respond to 5-HT₆ receptor ligands (or which are susceptible to treatment with a 5-HT₆ receptor ligand), i.e. they are effective for treating those medical disorders or diseases in which exerting an influence on (modulating) the 5-HT₆ receptors leads to an improvement in the clinical picture or to the disease being cured. Examples of these diseases are disorders or diseases of the central nervous system.

Disorders or diseases of the central nervous system are understood as meaning disorders which affect the spinal cord and, in particular, the brain. Within the meaning of the invention, the term "disorder" denotes disturbances and/or anomalies which are as a rule regarded as being pathological conditions or functions and which can manifest themselves in the form of particular signs, symptoms and/or malfunctions. While the treatment according to the invention can be directed toward individual disorders, i.e. anomalies or pathological conditions, it is also possible for several anomalies, which may be causatively linked to each other, to be combined into patterns, i.e. syndromes, which can be treated in accordance with the invention.

The disorders which can be treated in accordance with the invention are in particular disorders which respond to a modulation of the 5-HT₆ receptor. They include cognitive dysfunctions, such as a deficit in memory, cognition and learning, in particular associated with Alzheimer's disease, age-related cognitive decline and mild cognitive impairment; attention deficit disorder/hyperactivity syndrome, personality disorders, such as schizophrenia, in particular cognitive deficits related with schizophrenia, affective disorders such as depression, anxiety and obsessive compulsive disorders, motion or motor disorders such as Parkinson's disease and epilepsy, migraine, sleep disorders (including disturbances of the Circadian rhythm), feeding disorders, such as anorexia and bulimia, certain gastrointestinal disorders such as Irritable Bowel Syndrome, diseases associated with neurodegeneration, such as stroke, spinal or head trauma and head injuries, such as hydrocephalus, addiction diseases including e.g. drug addiction and obesity.

The addiction diseases include psychic disorders and behavioral disturbances which are caused by the abuse of psychotropic substances, including certain pharmaceuticals, such as sedative, anxiolytics, hypnotics or narcotics (hereinafter also referred to as drug addiction), and also other addiction diseases, such as addiction to gaming (gambling; impulse control disorders not elsewhere classified). Examples of addictive substances are: opioids (e.g. morphine, heroin and codeine), cocaine; nicotine; alcohol; substances which interact with the GABA chloride channel complex, sedatives, hypnotics and tranquilizers, for example benzodiazepines; LSD; cannabinoids; psychomotor stimulants, such as 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (ecstasy); amphetamine and amphetamine-like substances such as methylphenidate and other stimulants including caffeine. Addictive substances

which come particularly into consideration are opioids, cocaine, amphetamine or amphetamine-like substances, hallucinogens, NMDA-receptor antagonists such phencyclidine and related cyclidines, dextrometorphan, dextrorphan, ibogaine, ketimine and tiletamine, cannabis, nicotine and alcohol. Other addiction diseases include

5 gaming (gambling), including problem gambling (compulsive gambling, ludomania), computer or video game addiction and internet addiction.

With regard to the treatment of addiction diseases, particular preference is given to those compounds according to the present invention which themselves do not possess

10 any psychotropic effect. This can also be observed in a test using rats, which, after having been administered compounds which can be used in accordance with the invention, reduce their self administration of psychotropic substances, for example cocaine or alcohol.

15 According to another aspect of the present invention, the compounds according to the invention are suitable for treating disorders whose causes can at least partially be attributed to an anomalous activity of 5-HT₆ receptors.

According to another aspect of the present invention, the treatment is directed, in

20 particular, toward those disorders which can be influenced, within the sense of an expedient medicinal treatment, by the binding of preferably exogeneously administered binding partners (ligands) to 5-HT₆ receptors.

The diseases which can be treated with the compounds according to the invention are

25 frequently characterized by progressive development, i.e. the above-described conditions change over the course of time; as a rule, the severity increases and conditions may possibly merge into each other or other conditions may appear in addition to those which already exist.

30 The compounds of the present invention can be used to treat a large number of signs, symptoms and/or malfunctions which are connected with the disorders of the central nervous system and, in particular, the abovementioned conditions. These signs, symptoms and/or malfunctions include, for example, a disturbed relationship to reality, lack of insight and ability to meet customary social norms or the demands made by life,

35 changes in temperament, changes in individual drives, such as hunger, sleep, thirst, etc., and in mood, disturbances in the ability to observe and combine, changes in personality, in particular emotional lability, hallucinations, ego-disturbances, distractedness, ambivalence, autism, depersonalization and false perceptions, delusional ideas, chanting speech, lack of synkinesia, short-step gait, flexed posture of

40 trunk and limbs, tremor, poverty of facial expression, monotonous speech, depressions, apathy, impeded spontaneity and decisiveness, impoverished association ability, anxiety, nervous agitation, stammering, social phobia, panic disturbances,

withdrawal symptoms in association with dependency, manifold syndromes, states of excitation and confusion, dysphoria, dyskinetic syndromes and tic disorders, e.g. Huntington's chorea and Gilles-de-la-Tourette's syndrome, vertigo syndromes, e.g. peripheral positional, rotational and oscillatory vertigo, melancholia, hysteria, hypochondria and the like.

Within the meaning of the invention, a treatment also includes a preventive treatment (prophylaxis), in particular as relapse prophylaxis or phase prophylaxis, as well as the treatment of acute or chronic signs, symptoms and/or malfunctions. The treatment can be orientated symptomatically, for example as the suppression of symptoms. It can be effected over a short period, be orientated over the medium term or can be a long-term treatment, for example within the context of a maintenance therapy.

The compounds according to the invention are preferentially suitable for treating diseases of the central nervous system, more preferably for treating cognitive dysfunctions and in particular, for treating cognitive dysfunctions associated with schizophrenia or with Alzheimer's disease.

According to another aspect of the invention the compounds of the present invention are particularly suitable for treating addiction diseases caused for instance by the abuse of psychotropic substances, such as pharmaceuticals, narcotics, nicotine or alcohol, including psychic disorders and behavioral disturbances related thereto. The compounds of the present invention are likewise particularly suitable for treating addiction diseases which are not caused by the abuse of psychotropic substances, such as gaming (gambling), including problem gambling (compulsive gambling, ludomania), computer or video game addiction and internet addiction. With regard to addiction diseases, the compound of the present invention can be used for the therapy during addiction and also for preventing relapse into addiction.

According to another aspect of the invention the compounds of formulae (I) and (I)', their salts and their N-oxides are particularly suitable for treating nutritional disorders, such as obesity, as well as diseases related thereto, such as cardiovascular diseases, digestive diseases, respiratory diseases, cancer or type 2 diabetes.

Within the context of the treatment, the use according to the invention of the described compounds involves a method. In this method, an effective quantity of one or more compounds, as a rule formulated in accordance with pharmaceutical and veterinary practice, is administered to the individual to be treated, preferably a mammal, in particular a human being, productive animal or domestic animal. Whether such a treatment is indicated, and in which form it is to take place, depends on the individual case and is subject to medical assessment (diagnosis) which takes into consideration

signs, symptoms and/or malfunctions which are present, the risks of developing particular signs, symptoms and/or malfunctions, and other factors.

5 As a rule, the treatment is effected by means of single or repeated daily administration, where appropriate together, or alternating, with other active compounds or active compound-containing preparations such that a daily dose of preferably from about 0.1 to 1000 mg/kg of bodyweight, in the case of oral administration, or of from about 0.1 to 100 mg/kg of bodyweight, in the case of parenteral administration, is supplied to an individual to be treated.

10 The invention also relates to the production of pharmaceutical compositions for treating an individual, preferably a mammal, in particular a human being, productive animal or domestic animal. Thus, the compounds of formulae I or I', their salts and/or their N-oxides are customarily administered in the form of pharmaceutical compositions which
15 comprise a pharmaceutically acceptable excipient together with at least one compound according to the invention and, where appropriate, other active compounds. These compositions can, for example, be administered orally, rectally, transdermally, subcutaneously, intravenously, intramuscularly or intranasally.

20 Examples of suitable pharmaceutical formulations are solid medicinal forms, such as powders, granules, tablets, in particular film tablets, lozenges, sachets, cachets, sugar-coated tablets, capsules, such as hard gelatin capsules and soft gelatin capsules, suppositories or vaginal medicinal forms, semisolid medicinal forms, such as ointments, creams, hydrogels, pastes or plasters, and also liquid medicinal forms, such
25 as solutions, emulsions, in particular oil-in-water emulsions, suspensions, for example lotions, injection preparations and infusion preparations, and eyedrops and eardrops. Implanted release devices can also be used for administering inhibitors according to the invention. In addition, it is also possible to use liposomes or microspheres.

30 When producing the compositions, the compounds according to the invention are optionally mixed or diluted with one or more excipients. Excipients can be solid, semisolid or liquid materials which serve as vehicles, carriers or medium for the active compound.

35 Suitable excipients are listed in the specialist medicinal monographs. In addition, the formulations can comprise pharmaceutically acceptable carriers or customary auxiliary substances, such as glidants; wetting agents; emulsifying and suspending agents; preservatives; antioxidants; antiirritants; chelating agents; coating auxiliaries; emulsion stabilizers; film formers; gel formers; odor masking agents; taste corrigents; resin;
40 hydrocolloids; solvents; solubilizers; neutralizing agents; diffusion accelerators; pigments; quaternary ammonium compounds; refatting and overfatting agents; raw materials for ointments, creams or oils; silicone derivatives; spreading auxiliaries;

stabilizers; sterilants; suppository bases; tablet auxiliaries, such as binders, fillers, glidants, disintegrants or coatings; propellants; drying agents; opacifiers; thickeners; waxes; plasticizers and white mineral oils. A formulation in this regard is based on specialist knowledge as described, for example, in Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4th edition, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

The following examples serve to explain the present invention without limiting its scope.

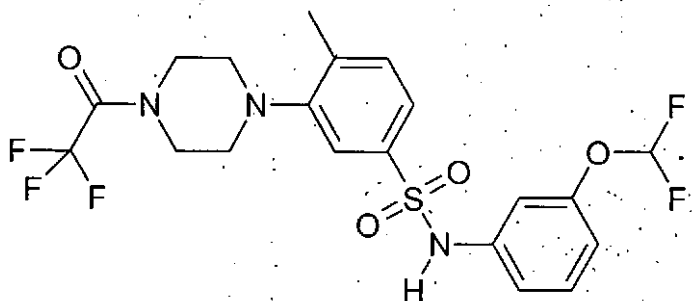
The compounds were either characterized via proton-NMR in d₆-dimethylsulfoxid or d-chloroform on a 400 MHz or 500 MHz NMR instrument (Bruker AVANCE), or by mass spectrometry, generally recorded via HPLC-MS in a fast gradient on C18-material (electrospray-ionisation (ESI) mode), or melting point.

The magnetic nuclear resonance spectral properties (NMR) refer to the chemical shifts (δ) expressed in parts per million (ppm). The relative area of the shifts in the ¹H NMR spectrum corresponds to the number of hydrogen atoms for a particular functional type in the molecule. The nature of the shift, as regards multiplicity, is indicated as singlet (s), broad singlet (s. br.), doublet (d), broad doublet (d br.), triplet (t), broad triplet (t br.), quartet (q), quintet (quint.) and multiplet (m).

I. Preparation of the intermediate compounds V and IX

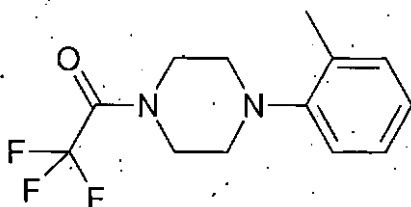
I.1 Preparation of the intermediate compounds V

PREPARATION EXAMPLE 1: N-(3-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-[4-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-piperazin-1-yl]-benzenesulfonamide



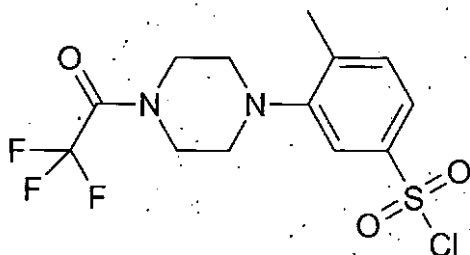
1.1 2,2,2-Trifluoro-1-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-ethanone

56



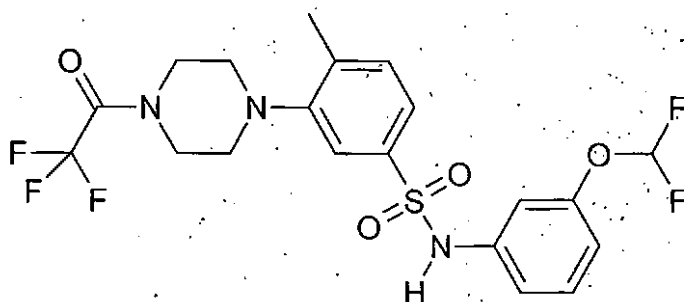
29.9 g of 2,2,2-trifluoroacetic anhydride (104 mmol) were dissolved in 150 mL of dichloromethane, cooled to -20°C, and 20 g of 1-o-tolylpiperazine-1,4-dium chloride (80 mmol) – dissolved in 150 mL of dichloromethane – added dropwise. After stirring for 16 h at room temperature, 400 ml of ice water were added, the organic phase separated, washed twice with water, and the pH adjusted to neutral with 1% aqueous sodium bicarbonate solution. The organic phase was washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over sodium sulphate, filtered and the solvent evaporated to yield 21.5 g of product which crystallized upon cooling.

1.2 4-Methyl-3-[4-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-piperazin-1-yl]-benzenesulfonyl chloride



To a solution of 2 g of 2,2,2-trifluoro-1-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-ethanone (7.35 mmol) in 5 mL of dichloromethane at -5°C were slowly added 19.7 g of chlorosulfonic acid (169 mmol). After stirring for 2h at -5°C, the reaction mixture continued stirring for 16 h, thereby slowly allowed to warm to room temperature. After cooling to 0°C, the reaction mixture was slowly added to a water/ice mixture. The aqueous phase was extracted five times with dichloromethane, the combined organic phases washed with aqueous sodium bicarbonate solution and saturated sodium chloride solution. The organic layer was dried over magnesium sulphate, filtered, and the solvent evaporated to yield 2.2 g of product as a white solid.

1.3 N-(3-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-[4-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-piperazin-1-yl]-benzenesulfonamide

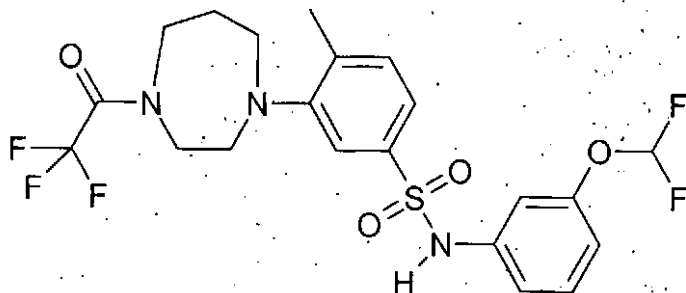


25

0.429 g of 3-(difluoromethoxy)-aniline (2.7 mmol) were dissolved in 5 mL of pyridine. 1 g of 4-methyl-3-[4-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-piperazin-1-yl]-benzenesulfonylchloride (2.7 mmol) were added slowly at room temperature. After stirring for 16 h at room temperature, the reaction mixture was evaporated several times after addition of
 5 toluene. The residue was dissolved in dichloromethane and washed several times with 5% aqueous ammonium chloride. The organic phase was then washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over sodium sulphate, filtered, and the solvent evaporated. The crude product was purified via silica gel chromatography using dichloromethane/methanol (0-5%) to yield 0.63 g of product.

For the preparation of the intermediate compounds V' or V'a, respectively, i.e. compounds of the formula V or V', respectively, wherein the sulphonamide hydrogen ($R^4 = H$) is replaced by C_1-C_4 alkyl, C_3-C_4 cycloalkyl, or C_3-C_4 cycloalkyl- CH_2- (compounds V or V', respectively, with $R^4 = C_1-C_4$ alkyl, C_3-C_4 cycloalkyl, or C_3-C_4 cycloalkyl- CH_2-), where R^4 is e.g. a methyl group, the corresponding trifluoroacetyl group has to be removed by reaction under basic conditions, followed by reprotection with tert.butyl-dicarbonate, reaction of this Boc-protected intermediate V with sodium hydride and an alkylating agent, e.g. in case that R^4 is methyl, methyl iodide. The N-methylated derivative can then be deprotected at the piperazine or homopiperazine moiety under standard acidic conditions to yield final products.
 20

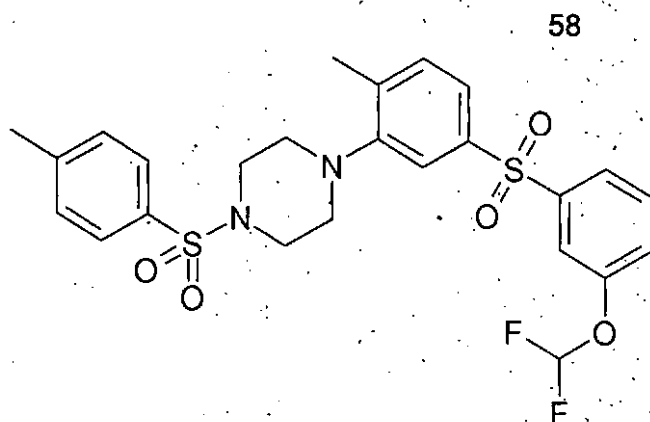
PREPARATION EXAMPLE 2: N-(3-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-[4-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-benzenesulfonamide



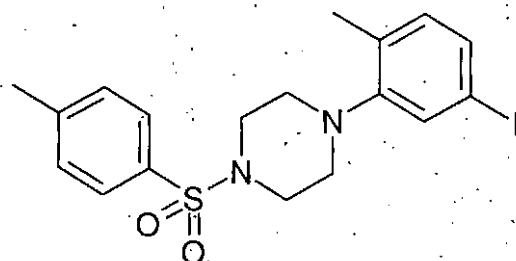
The compound can be prepared as described for PREPARATION EXAMPLE 1 starting from commercially available 1-o-tolyl-[1,4]diazepane.

1.2 Preparation of intermediate compounds IX

PREPARATION EXAMPLE 3: 1-[5-(3-Difluoromethoxy-benzenesulfonyl)-2-methyl-phenyl]-4-(toluene-4-sulfonyl)-piperazine

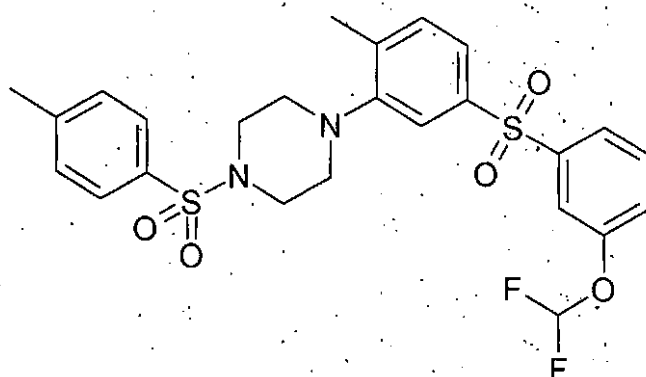


3.1 1-(5-Iodo-2-methyl-phenyl)-4-(toluene-4-sulfonyl)-piperazine



- 5 9.97 g of N,N-bis(2-chloroethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (30.3 mmol) and 5.03 g of potassium iodide (30.3 mmol) in 75 mL of cyclohexanol were stirred for 1 h at 80°C. After addition of 7.7 g of sodium carbonate (72.7 mmol) and 5.65 g of 5-iodo-2-methyl-aniline (24.2 mmol), stirring continued for 8h at 160°C. At room temperature, the mixture was filtered, washed with dichloromethane, and the filtrate evaporated to dryness. The residue was dissolved in dichloromethane, filtered, and the solvent evaporated. The remaining residue was triturated with n-heptane and the crystalline product filtered off, washed several times with n-heptane and dried in vacuo to yield 10.7 g of product.

15 3.2 1-[5-(3-Difluoromethoxy-benzenesulfonyl)-2-methyl-phenyl]-4-(toluene-4-sulfonyl)-piperazine



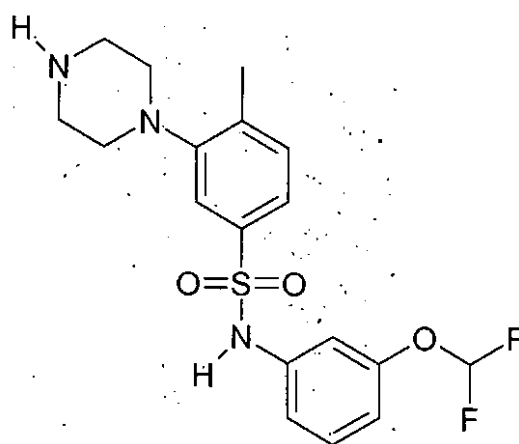
- 0.521 g of 1-(5-Iodo-2-methyl-phenyl)-4-(toluene-4-sulfonyl)-piperazine (1.14 mmol), 0.315 g of sodium 3-(difluoromethoxy)benzenesulfinate (1.37 mmol), 0.558 g of cesium carbonate (1.713 mmol), 0.026 g of Pd(dba)₃ (0.029 mmol), 0.033 g of Xantphos (0.059

mmol) and 0.381 g of tetrabutylammonium chloride (1.37 mmol) were stirred for 8 h in 10 mL of toluene. The reaction mixture was filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified via silica gel chromatography with toluene/methanol 20:1 (2.5% triethylamine), fractions containing the product combined and the solvents
 5 evaporated to yield 0.386 g of product.

II. Preparation of the compounds I

Example 1:

10 N-(3-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride



15 0.63 g of N-(3-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-[4-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-piperazin-1-yl]-benzenesulfonamide (1.28 mmol) were dissolved in 90 ml of methanol, 2.77 ml of 6N aqueous sodium hydroxide (16.6 mmol) added and the reaction stirred at 67°C for 10 min. 150 mL of water were added, the aqueous layer extracted with ethyl acetate, and the organic phase washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over
 20 sodium sulfate, filtered and the solvent evaporated. The residue was converted to the hydrochloride salt by addition of HCl in diethyl ether. Evaporation to dryness followed by dissolution of the remaining white solid in water and lyophilisation of the aqueous phase yielded 0.535 g of product.

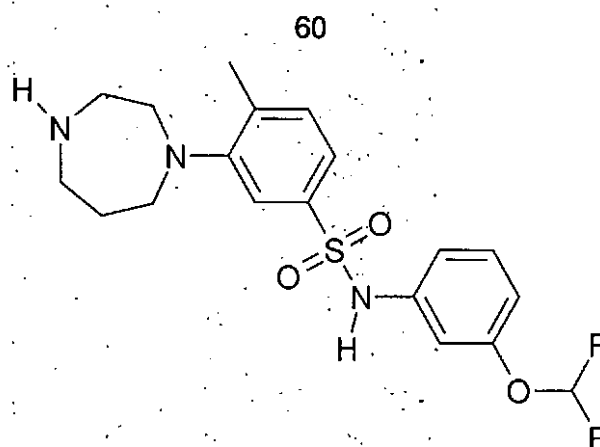
25 ESI-MS: 398.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.45 (s, 1H), 9.0 (broad, 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 (broad, 4H), 3.0 (broad, 4H), 2.25 (s, 3H).

30

Example 2:

3-[1,4]Diazepan-1-yl-N-(3-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-benzenesulfonamide hydrochloride



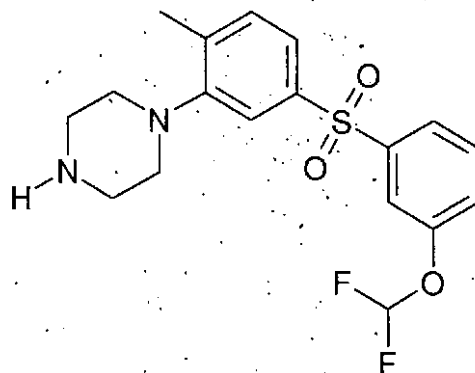
The product was obtained as described for Example 1 by reaction of N-(3-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-[4-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-benzenesulfonamide with aqueous sodium hydroxide.

ESI-MS: 412.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.5 (s, 1H), 9.55 (s, broad, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.0-7.4 (several m, 4H), 7.0 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 4.0 (s, broad, 2H), 3.2 (broad, 6H), 3.0 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

Example 3

1-[5-(3-Difluoromethoxy-benzenesulfonyl)-2-methyl-phenyl]-piperazine hydrochloride



15

0.75 g of 4-hydroxy-benzoic acid (7.06 mmol) and 2.485 mL of 32% HBr in acetic acid (72.4 mmol) were mixed under stirring and the suspension cooled to 0°C. 0.379 g of 1-[5-(3-difluoromethoxy-benzenesulfonyl)-2-methyl-phenyl]-4-(toluene-4-sulfonyl)-piperazine (0.706 mmol) dissolved in 5 mL of acetic acid were added and the reaction mixture stirred for 16 h. Additional 30 equivalents of HBr in acetic acid were added, stirred for 18 h, and the reaction added slowly to ice water. The pH was adjusted to neutral conditions with addition of aqueous ammonia, the aqueous layer extracted three times with dichloromethane, the combined organic layers dried over magnesium sulphate, filtered and the solvent evaporated. The crude product was purified via silica gel chromatography using toluene/methanol 5:1 (2.5% triethylamine), the solvents

evaporated and the residue redissolved in a small amount of ethyl acetate. The hydrochloride was precipitated by addition of 2 N hydrochloric acid in diethyl ether yielding 0.059 g of product.

5 ESI-MS: 383.1 [M+H]⁺

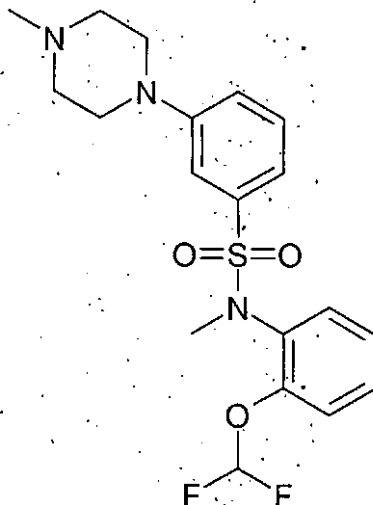
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.5 (s broad, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 3.2 (broad, 4H), 3.1 (broad, 4H), 2.3 (s, 3H).

10

The compounds of Examples 4 to 49 can be prepared in a manner analogous to the preparations described above.

Example 4

15 N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-N-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzene-sulfonamide hydrochloride



ESI-MS: 412.1 [M+H]⁺

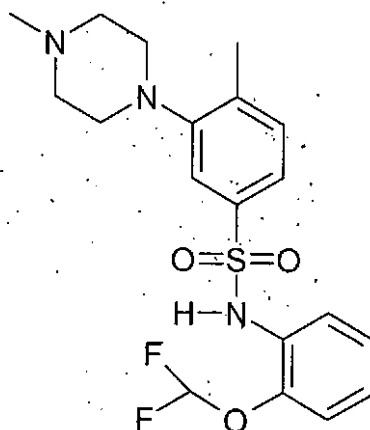
20

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 6.9-7.5 (several m, 9H), 3.5 (broad, 8H), 3.1 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).

Example 5

25 N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzene-sulfonamide hydrochloride

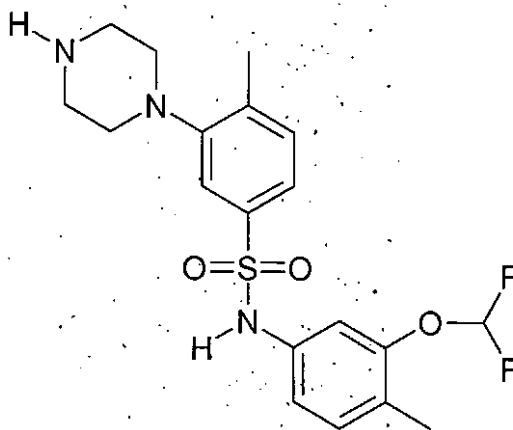
62

ESI-MS: 412.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11.4 (broad, 1H), 9.9 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.05-7.35 (several m, 6H), 6.95 (t, 1H), 3.45 (broad, 2H), 3.2 (broad, 2H), 3.1 (broad, 4H), 2.8 (s, 3H), 2.3 (s, 3H).

Example 6

- 10 N-(3-Difluoromethoxy-4-methyl-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzene-sulfonamide hydrochloride

ESI-MS: 412.1 [M+H]⁺

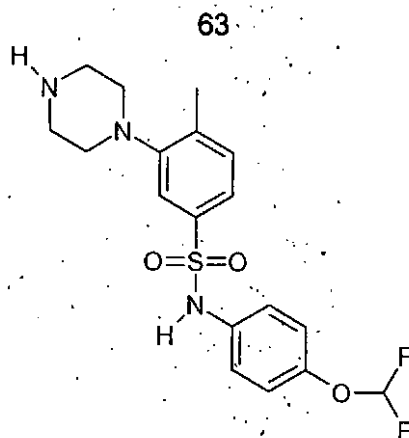
15

- ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.7 (broad, 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 (broad, 4H), 3.0 (broad, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

20

Example 7

- N-(4-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

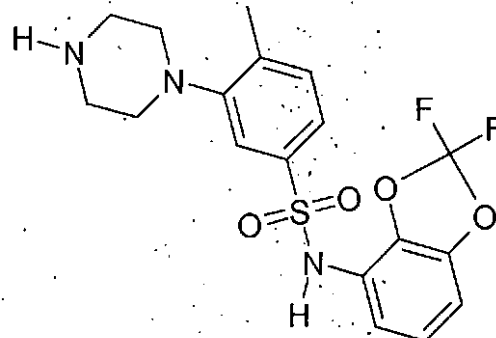


ESI-MS: 398.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.35 (broad, 1H), 9.55 (broad, 2H), 7.25-7.45 (several m, 3H), 7.15 (t, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 3.2 (broad, 4H), 3.05 (broad, 4H), 2.25 (s, 3H).

Example 8

- 10 N-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

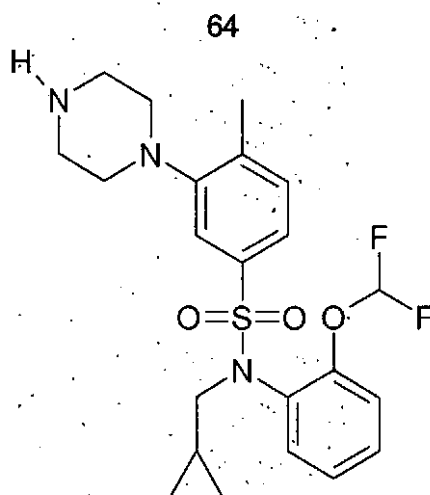


- 15 ESI-MS: 412.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.6 (broad, 1H), 7.25-7.45 (several m, 3H), 7.2 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.9 (d, 1H), 3.2 (broad, 4H), 3.05 (broad, 4H), 2.3 (broad, 3H).

20 Example 9

N-Cyclopropylmethyl-N-(2-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

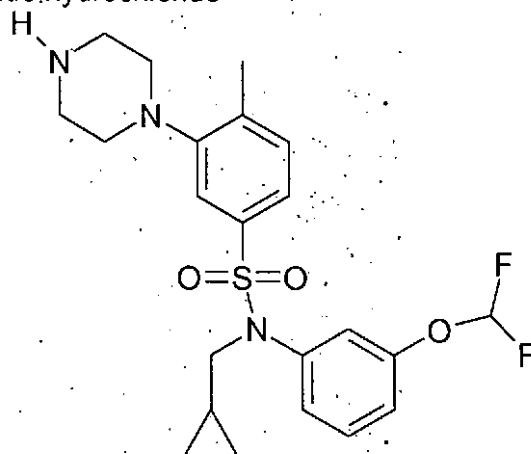


ESI-MS: 452.2 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.55 (broad, 2H), 7.05-7.5 (several m, 7H), 7.1 (t, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.2 (broad, 4H), 3.05 (broad, 4H), 2.3 (broad, 3H), 0.75 (m, 1H), 0.3 (m, 2H), -0.05 (m, 2H).

Example 10

- 10 N-Cyclopropylmethyl-N-(3-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

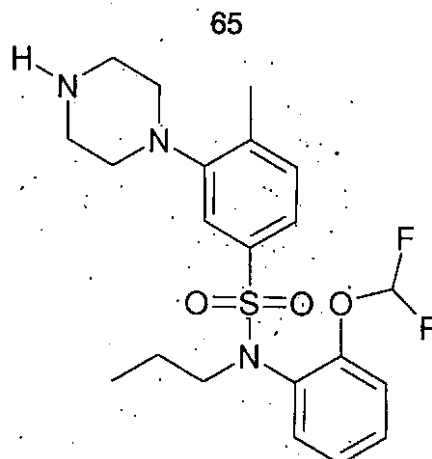


ESI-MS: 452.2 [M+H]⁺

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.6 (broad, 2H), 6.8-7.55 (several m, 8H), 3.4 (m broad, 2H), 3.2 (broad, 4H), 3.05 (broad, 4H), 2.35 (broad, 3H), 0.75 (m broad, 1H), 0.35 (m broad, 2H); 0.0 (m broad, 2H).

20 Example 11

N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-N-propyl-benzene-sulfonamide hydrochloride

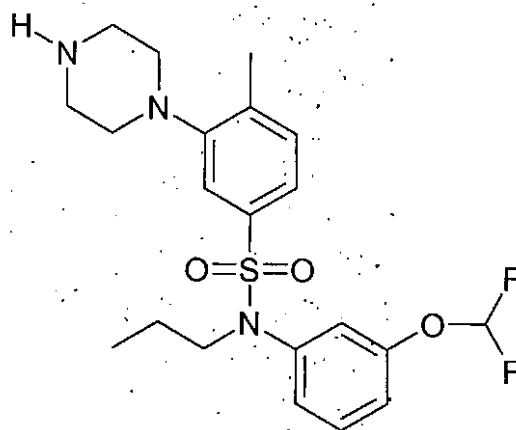


ESI-MS: 440.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.55 (broad, 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 (broad, 4H), 3.05 (broad, 4H), 2.3 (s, 3H), 1.3 (m, 2H), 0.8 (t, 3H).

Example 12

- 10 N-(3-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-N-propyl-benzenesulfonamide hydrochloride

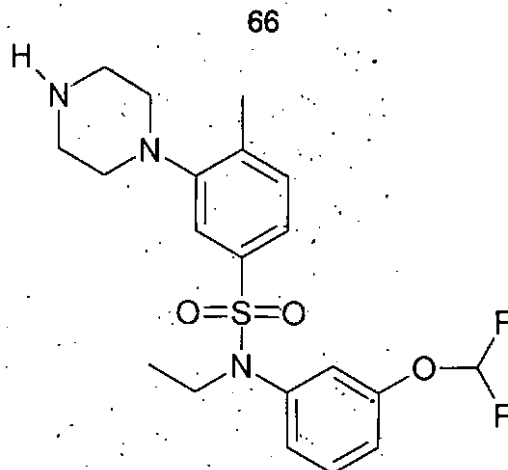


ESI-MS: 440.1 [M+H]⁺

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.4 (broad, 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 (broad, 4H), 3.0 (broad, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.3 (m, 2H), 0.8 (t, 3H).

20 Example 13

N-(3-Difluoromethoxy-phenyl)-N-ethyl-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzene sulfonamide hydrochloride

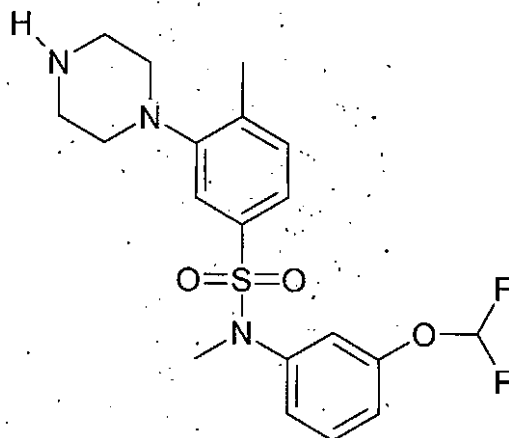


ESI-MS: 426.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.35 (broad, 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 (broad, 4H), 3.0 (broad, 4H), 2.35 (s, 3H), 0.95 (t, 3H).

Example 14

- 10 N-(3-Difluoromethoxy-phenyl)-4,N-dimethyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride



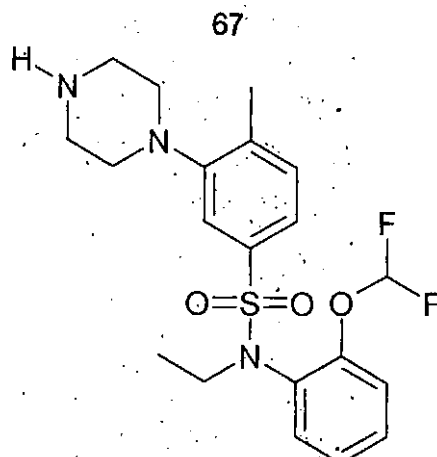
- 15 ESI-MS: 412.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.5 (broad, 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 (broad, 4H), 3.1 (s, 3H), 2.95 (broad, 4H), 2.35 (s, 3H).

20

Example 15

N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-N-ethyl-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzene sulfonamide hydrochloride

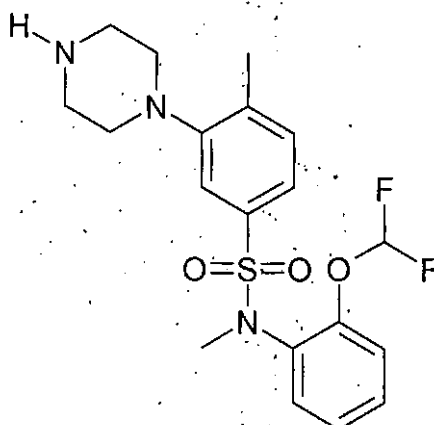


ESI-MS: 426.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.55 (broad, 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 (broad, 4H), 3.05 (broad, 4H), 2.35 (s, 3H), 0.95 (t, 3H).

Example 16

- 10 N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-N-methyl-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzene sulfonamide hydrochloride

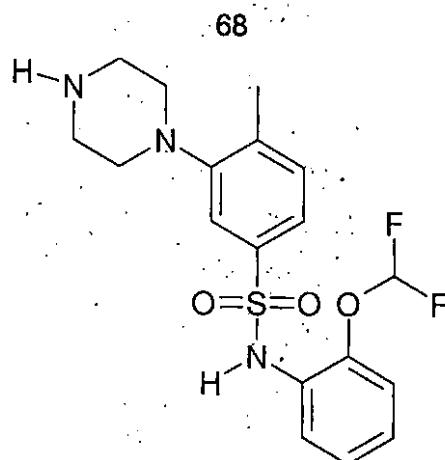


- 15 ESI-MS: 412.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.7 (broad, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.1 (t, 1H), 7.1 (m, 2H), 3.2 (broad, 4H), 3.05 (broad, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.3 (s, 3H).

20 Example 17

N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

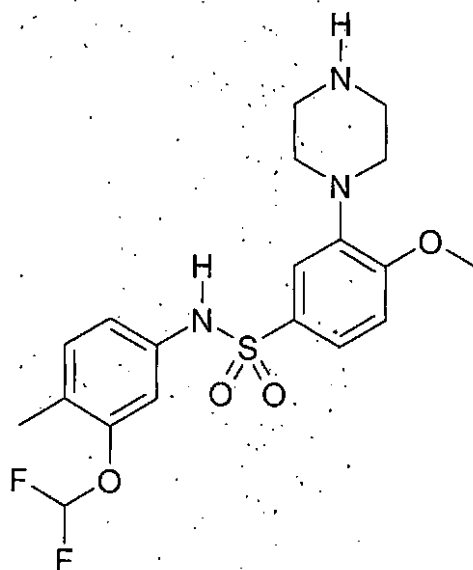


ESI-MS: 398.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.85 (s, 1H), 9.1 (broad, 2H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.1-7.2 (m, 3H), 6.9 (t, 1H), 3.25 (broad, 4H), 3.0 (broad, 4H), 2.3 (s, 3H).

Example 18

- 10 N-(3-Difluoromethoxy-4-methyl-phenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzene-sulfonamide hydrochloride



ESI-MS: 428.1 [M+H]⁺

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 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).

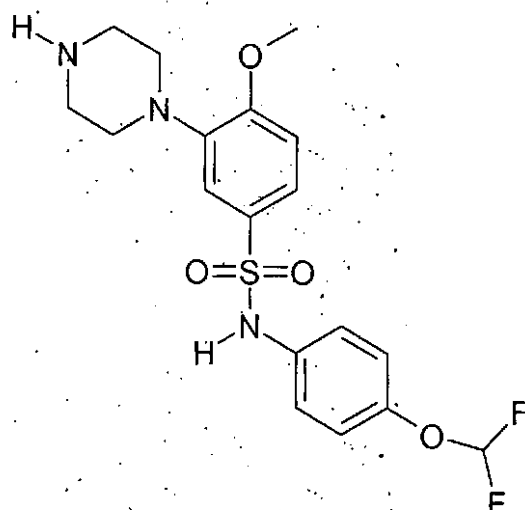
Example 19

WO 2010/125134

PCT/EP2010/055789

69

N-(4-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

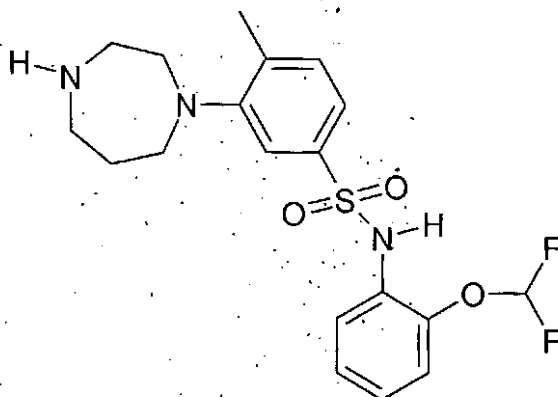


5 ESI-MS: 414.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.25 (s, 1H), 9.5 (broad, 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 (broad, 8H).

10 Example 20

3-[1,4]Diazepan-1-yl-N-(2-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-benzenesulfonamide hydrochloride



15

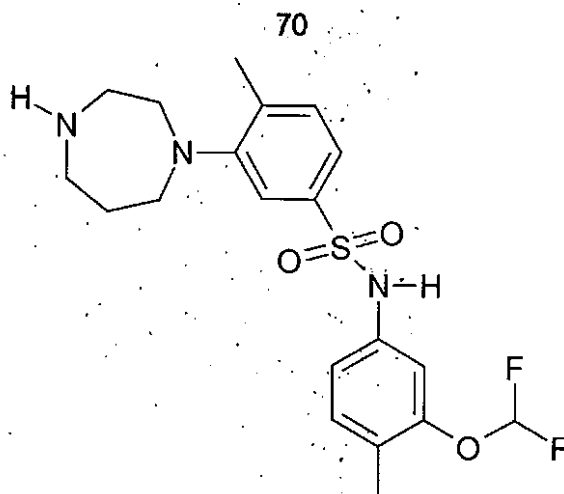
ESI-MS: 412.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.8 (s, 1H), 9.4 (s broad, 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).

20

Example 21

3-[1,4]Diazepan-1-yl-N-(3-difluoromethoxy-4-methyl-phenyl)-4-methyl-benzenesulfonamide hydrochloride

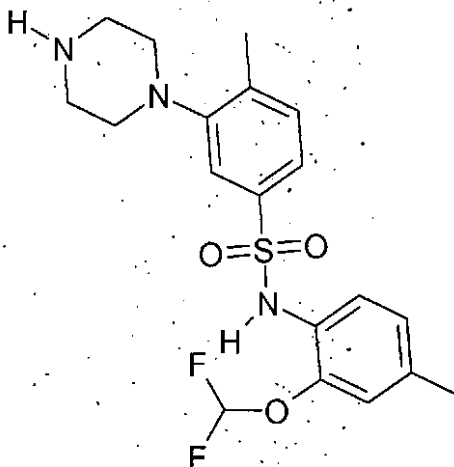


ESI-MS: 426.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.3 (s, 1H), 9.4 (s broad, 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).

Example 22

- 10 N-(2-Difluoromethoxy-4-methyl-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

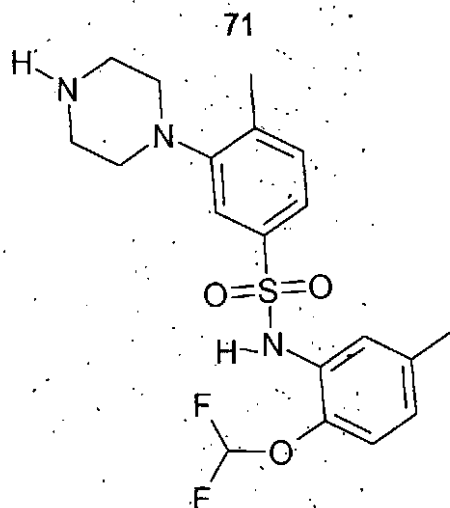


ESI-MS: 412.1 [M+H]⁺

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.6 (broad, 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 (broad, 4H), 3.05 (broad, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

Example 23

- 20 N-(2-Difluoromethoxy-5-methyl-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

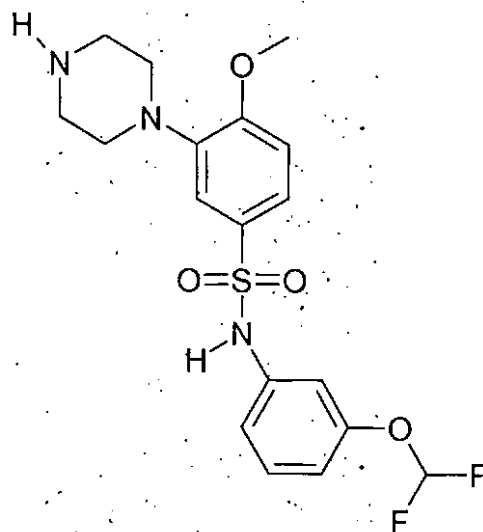


ESI-MS: 412.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.4-9.9 (broad, 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 (broad, 4H), 3.05 (broad, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H).

Example 24

N-(3-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

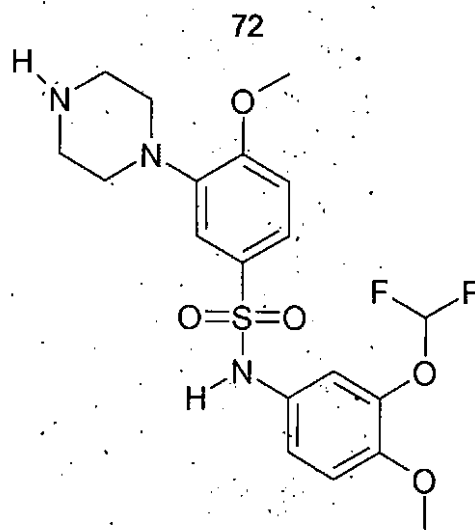


ESI-MS: 414.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.5 (s, 1H), 9.6 (s broad, 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 (broad, 8H).

Example 25

N-(3-Difluoromethoxy-4-methoxy-phenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

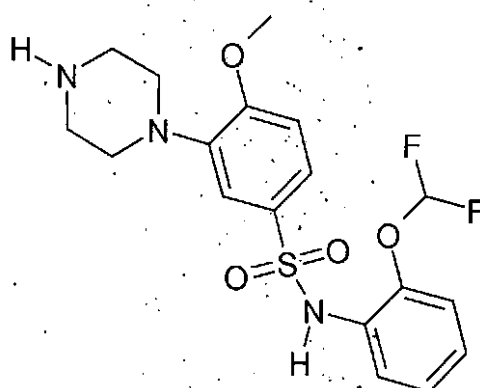


ESI-MS: 444.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.05 (s, 1H), 9.3 (s broad, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.8-7.1 (several m, 5H), 3.8 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.2 (s broad, 4H), 3.15 (s broad, 4H).

Example 26

- 10 N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

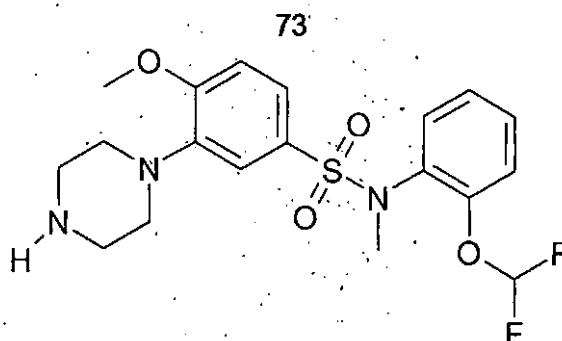


ESI-MS: 414.1 [M+H]⁺

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.8 (s, 1H), 9.7 (s broad, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.1-7.2 (several m, 3H), 7.05 (d, 1H), 7.0 (t, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (broad, 8H).

20 Example 27

- N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methoxy-N-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride



27.1 tert-butyl 4-(5-(N-(2-(difluoromethoxy)phenyl)sulfamoyl)-2-methoxyphenyl)piperazine-1-carboxylate

1 g of N-(2-(difluoromethoxy)phenyl)-4-methoxy-3-(piperazin-1-yl)benzenesulfonamide (2.419 mmol) were dissolved in 15 mL of tetrahydrofuran. 0.674 mL of triethylamine (4.84 mmol) were added, followed by addition of 0.528 g of di-tert-butyl dicarbonate (2.419 mmol) in 2 mL of tetrahydrofurane. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. After evaporation of the solvent, the residue was dissolved in dichloromethane, washed with 5% aqueous citric acid. The organic phase was washed with saturated aqueous sodium chloride, dried over sodium sulphate, filtered, and the solvent evaporated. The crude product containing ca. 25% of the bis-boc derivative was used without further purification in the next step (1.2 g).

27.2 tert-butyl 4-(5-(N-(2-(difluoromethoxy)phenyl)methyl-sulfamoyl)-2-methoxyphenyl)piperazine-1-carboxylate

0.15 g of tert-butyl 4-(5-(N-(2-(difluoromethoxy)phenyl)sulfamoyl)-2-methoxyphenyl)piperazine-1-carboxylate (0.219 mmol) were dissolved in 5 mL of dimethylformamide. 11.4 mg of sodium hydride (0.285 mmol, 60%) were added and the reaction stirred at 50°C for 20 min. At room temperature, 0.018 mL of methyl iodide (0.285 mmol) were added. Stirring was continued for 16 h at room temperature followed by addition of additional 0.018 mL of methyl iodide and stirring for 16 h. The solvent was evaporated, the residue dissolved in dichloromethane and washed with saturated aqueous sodium chloride. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and the solvent evaporated. Purification via silica gel chromatography (Redisep NP-cartridge) with cyclohexane/ethyl acetate (0-50%) yielded 0.104 g of the title compound.

ESI-MS: 528.2 [M+H]⁺

27.3 N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methoxy-N-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

0.104 g tert-butyl 4-(5-(N-(2-(difluoromethoxy)phenyl)methyl-sulfamoyl)-2-methoxyphenyl)piperazine-1-carboxylate (0.197 mmol) were dissolved in 5 mL of dichloromethane. At room temperature, 0.296 mL of 2 N aqueous hydrochloric acid (0.591 mmol) were added and the reaction stirred for 16 h and 2 h at 35°C. After

5 addition of methanol, stirring continued for 1 h before the solvents were evaporated and the residue co-distilled several times with diethyl ether to remove residual hydrochloric acid. The remaining solid was dissolved in water (pH 4), extracted several times with dichloromethane, and aqueous layer lyophilized to yield 0.08 g of the title compound.

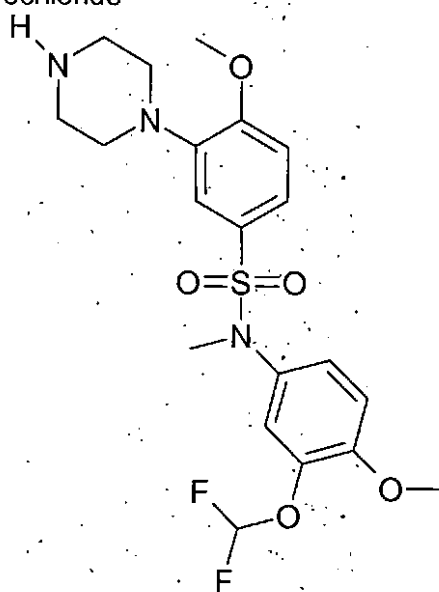
10 ESI-MS: 428.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.3 (s broad 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 broad, 4H), 3.15 (s broad, 4H), 3.05 (s, 3H).

15 Examples 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 39, and 43 were prepared as described for Example 27, using either methyl iodide, ethyl iodide, propyl bromide, isopropyl bromide or cyclopropyl-methylen-bromide as alkylating reagents.

20 Example 28

N-(3-Difluoromethoxy-4-methoxy-phenyl)-4-methoxy-N-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

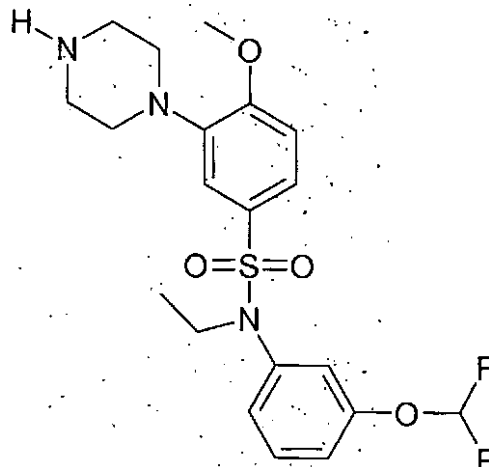


25 ESI-MS: 458.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.7 (s broad, 2H), 9.05 (s broad, 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 (broad, 8H), 3.05 (s, 3H).

Example 29

N-(3-Difluoromethoxy-phenyl)-N-ethyl-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride



5

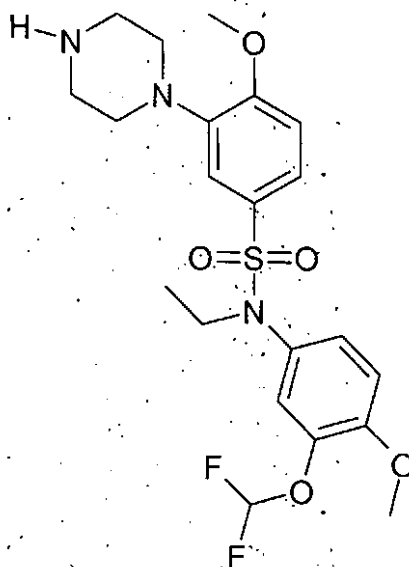
ESI-MS: 442.2 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.5 (s broad, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.1-7.2 (several m, 2H), 6.9 (d, 1H), 6.8 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 3.2 (s broad, 4H), 3.15 (s broad, 4H), 0.9 (t, 3H).

10

Example 30

N-(3-Difluoromethoxy-4-methoxy-phenyl)-N-ethyl-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride



15

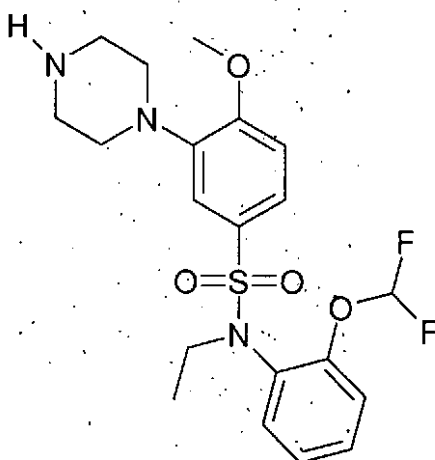
ESI-MS: 472.2 [M+H]⁺

76

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 Hz): δ [ppm] 9.3 (s broad, 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 broad, 4H), 3.15 (s broad, 4H), 0.95 (t, 3H).

5 Example 31

N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-N-ethyl-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride



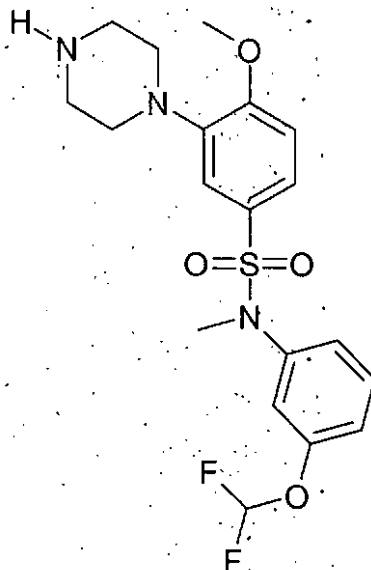
10 ESI-MS: 442.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 Hz): δ [ppm] 9.5 (s, broad; 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 broad, 8H), 0.95 (t, 3H).

15

Example 32

N-(3-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methoxy-N-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride



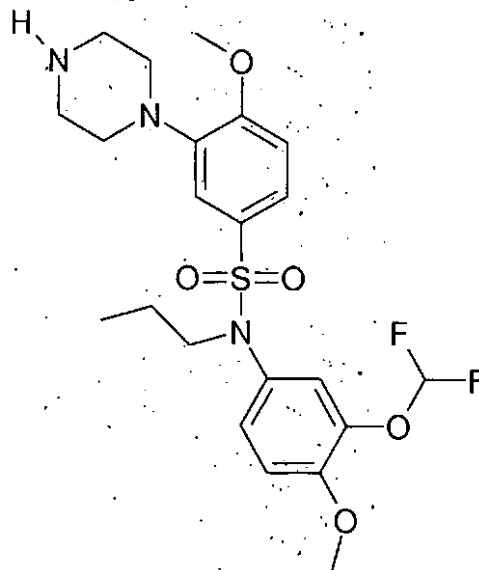
20

ESI-MS: 428.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.6 (s broad, 2H), 9.0 (s, broad, 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 broad, 4H), 3.1 (s broad, 4H), 2.5 (m, 3H).

Example 33

N-(3-Difluoromethoxy-4-methoxy-phenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-N-propylbenzenesulfonamide hydrochloride



ESI-MS: 486.2 [M+H]⁺

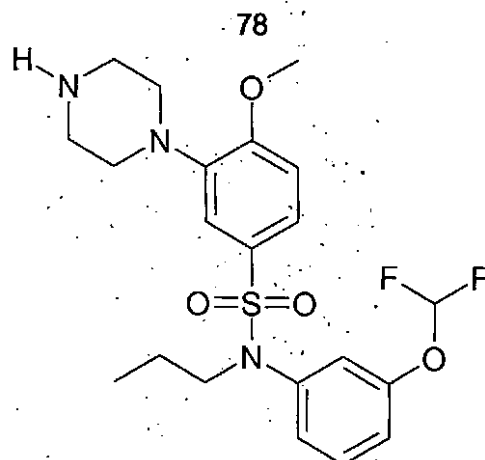
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.3 (s broad, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.0 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.4 (t, 2H), 3.2 (broad, 4H), 3.1 (broad, 4H), 1.8 (m, 2H), 0.8 (t, 3H).

Example 34

N-(3-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-N-propylbenzenesulfonamide hydrochloride

WO 2010/125134

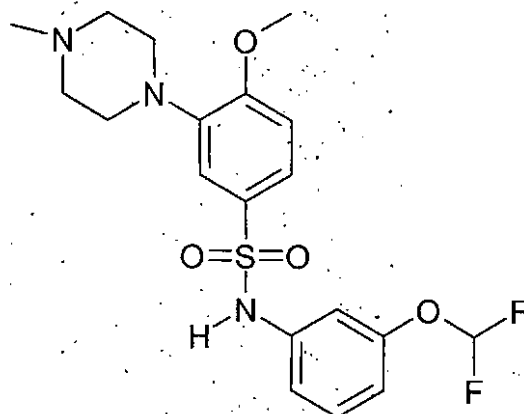
PCT/EP2010/055789

ESI-MS: 456.2 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.55 (s broad, 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 (broad, 4H), 3.1 (broad, 4H), 1.8 (m, 2H), 0.8 (t, 3H).

Example 35

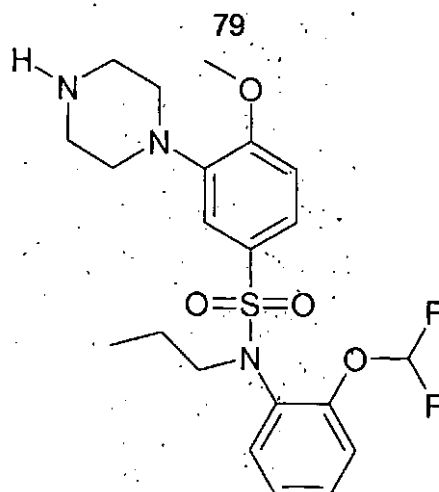
N-(3-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride

ESI-MS: 428.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 Hz): δ [ppm] 7.45 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.8-7.0 (several m, 4H), 6.45 (t, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.0 (s, 4H), 2.6 (s, 4H), 2.35 (s, 3H).

Example 36

N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-N-propylbenzenesulfonamide hydrochloride

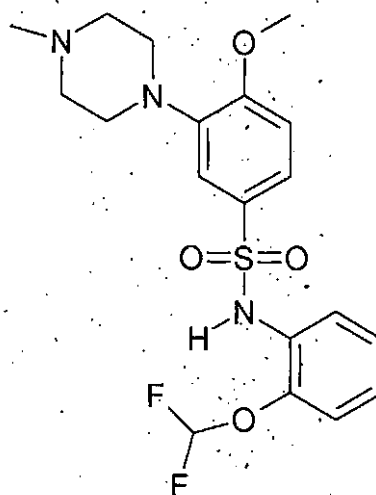


ESI-MS: 456.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.0 (broad, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.9-7.3 (several m, 6H), 3.9 (s, 3H), 3.4 (t, 2H), 3.2 (broad, 4H), 3.15 (broad, 4H), 1.3 (m, 2H), 0.8 (t, 3H).

Example 37

N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride

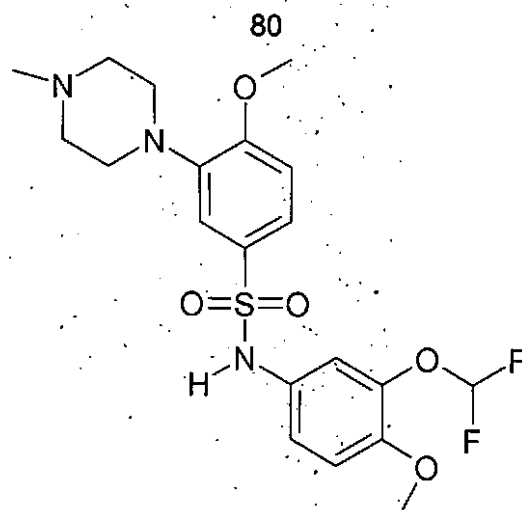


ESI-MS: 428.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.5 (s broad, 1H), 9.7 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.05-7.2 (several 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).

Example 38

N-(3-Difluoromethoxy-4-methoxy-phenyl)-4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride



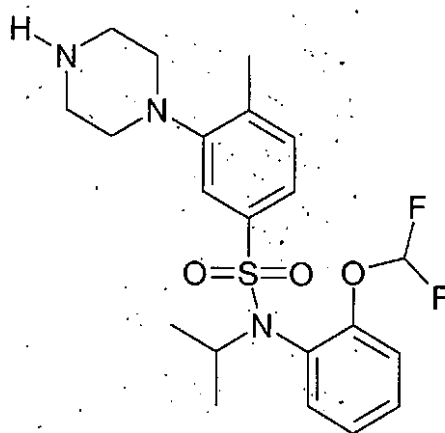
ESI-MS: 458.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400 Hz): δ [ppm] 7.35 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.8 (m, 2H),
5 6.5 (t, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (broad, 4H), 2.8 (broad, 4H), 2.5 (s, broad, 3H).

Example 39

N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-N-isopropyl-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

10



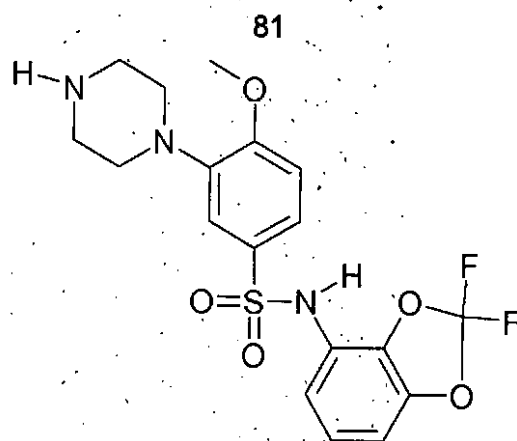
ESI-MS: 440.2 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.6 (s broad, 2H), 6.95-7.55 (several m, 8H), 4.3
15 (m, 1H), 3.2 (broad, 4H), 3.1 (broad, 4H), 2.3 (s, 3H), 1.0 (d, 3H), 0.9 (d, 3H).

Example 40

N-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

20



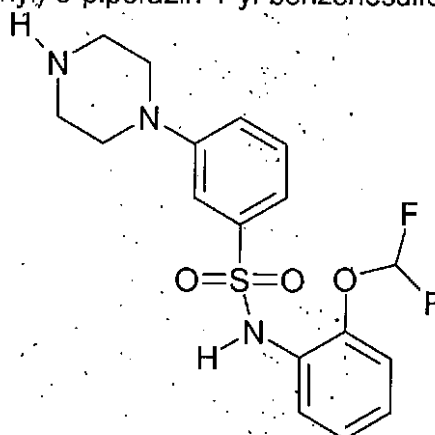
ESI-MS: 428.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.4 (s, 1H), 9.6 (s broad, 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 (broad, 8H).

5

Example 41

N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride



10 ESI-MS: 384.1 [M+H]⁺

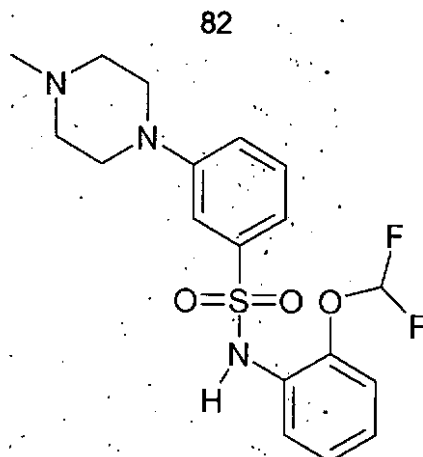
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.9 (s, 1H), 9.75 (s broad, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 4H), 6.95 (t, 1H), 3.4 (broad, 4H), 3.15 (broad, 4H),

15 Example 42

N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride

WO 2010/125134

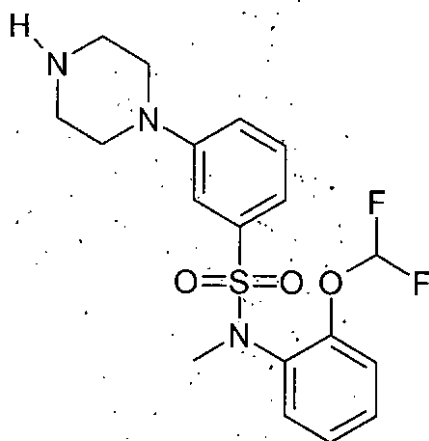
PCT/EP2010/055789

ESI-MS: 398.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11.45 (s-broad, 1H), 9.9 (s broad, 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 (broad, 8H), 2.75 (s, 3H).

Example 43

N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-N-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

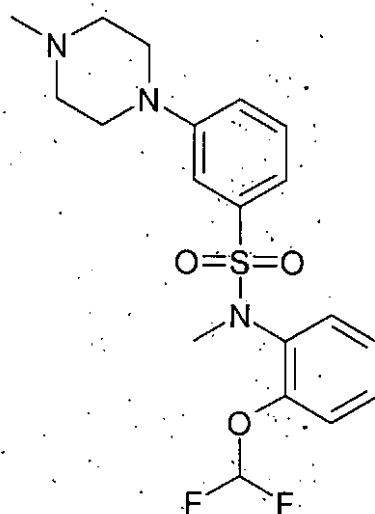
ESI-MS: 398.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.5 (s broad, 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 (broad, 4H), 3.2 (broad, 4H), 3.1 (s, 3H).

Example 44

N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-N-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride

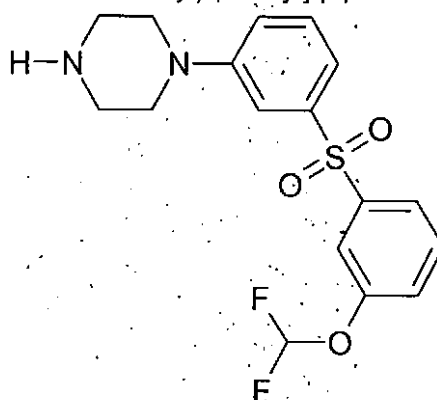
83

ESI-MS: 412.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11.5 (broad, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.5 (m, 1H),
 5 7.45 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.05-7.2 (several m, 4H), 3.4 (broad, 8H), 3.1 (s, 3H), 2.8 (s, 3H).

Example 45

1-[3-(3-Difluoromethoxy-benzenesulfonyl)-phenyl]-piperazine hydrochloride



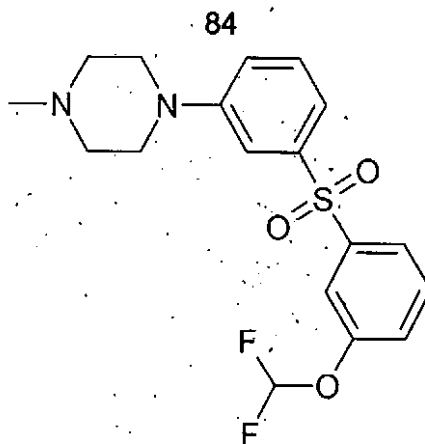
10

ESI-MS: 369.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.6 (s broad, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.7
 15 (m, 1H), 7.45-7.55 (several m, 3H), 7.4 (t, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 3.5 (s broad, 4H), 3.15 (s broad, 4H).

Example 46

1-[3-(3-Difluoromethoxy-benzenesulfonyl)-phenyl]-4-methyl-piperazine hydrochloride

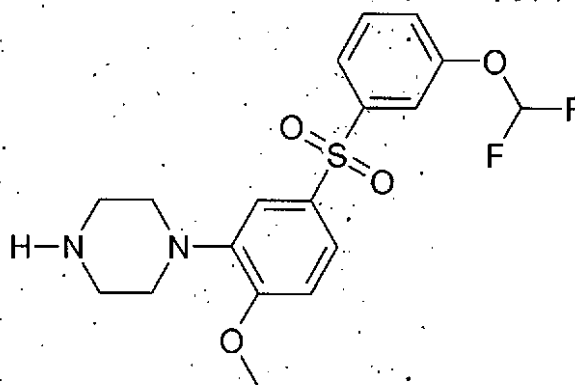


ESI-MS: 383.1 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 Hz): δ [ppm] 7.85 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.45-7.55 (several 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).

Example 47

1-[5-(3-Difluoromethoxy-benzenesulfonyl)-2-methoxy-phenyl]-piperazine hydrochloride

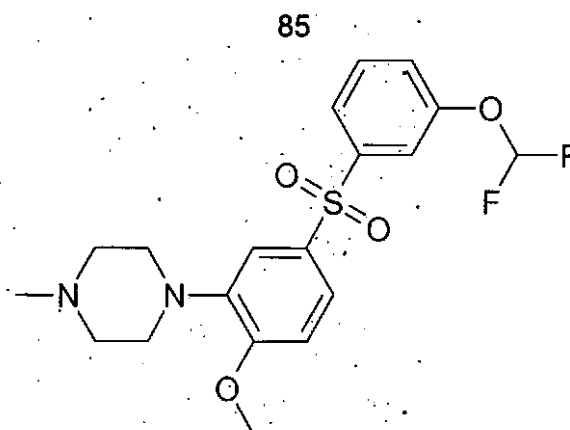


ESI-MS: 399.1 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 Hz): δ [ppm] 9.5 (s broad, 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 broad, 4H), 3.2 (s broad, 4H).

Example 48

1-[5-(3-Difluoromethoxy-benzenesulfonyl)-2-methoxy-phenyl]-4-methyl-piperazine hydrochloride

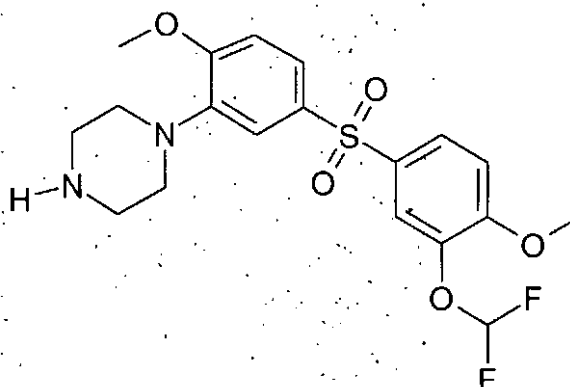


ESI-MS: 413.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (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).

Example 49

- 10 1-[5-(3-Difluoromethoxy-4-methoxy-benzenesulfonyl)-2-methoxy-phenyl]-piperazine hydrochloride



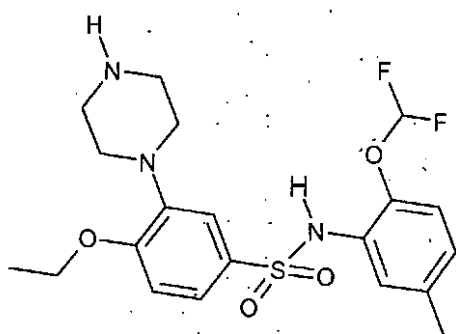
ESI-MS: 429.2 [M+H]⁺

15

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.55 (s broad, 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 broad, 4H), 3.2 (s broad, 4H).

20 Example 50

N-(2-Difluoromethoxy-5-methyl-phenyl)-4-ethoxy-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

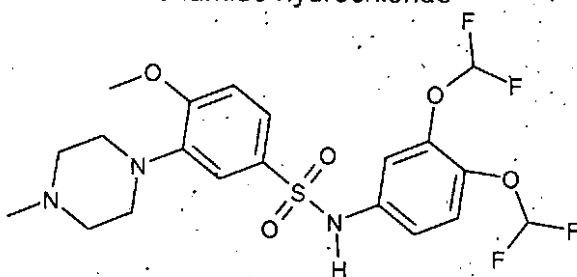


ESI-MS: 442,1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.7 (broad, 1H), 9.0 (broad, 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 (broad, 4H), 3.15 (broad, 4H), 2.2 (s, 3H), 1.35 (t, 3H).

Example 51

- 10 N-(3,4-Bis-difluoromethoxy-phenyl)-4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride

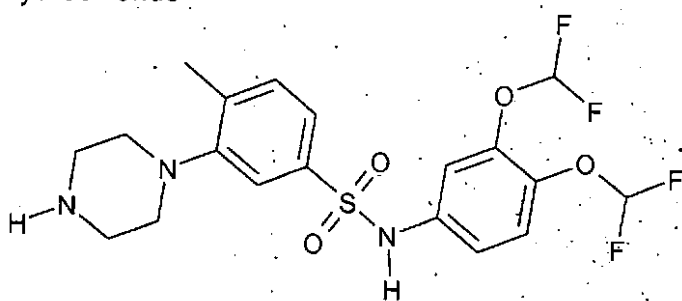


ESI-MS: 494 [M+H]⁺

15

Example 52

N-(3,4-Bis-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride



20

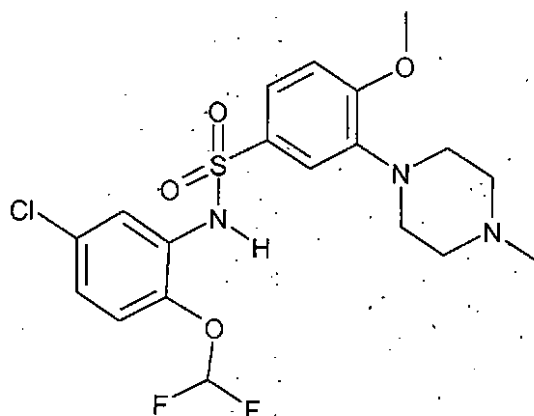
ESI-MS: 464.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.6 (broad, 1H), 9.6 (broad, 2H), 7.3-7.45 (m, 3H), 6.9-7.3 (several m, 5H), 3.2 (broad, 4H), 3.05 (broad, 2H), 2.3.

Example 53

N-(5-Chloro-2-difluoromethoxy-phenyl)-4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride

5



ESI-MS: 462 [M+H]⁺

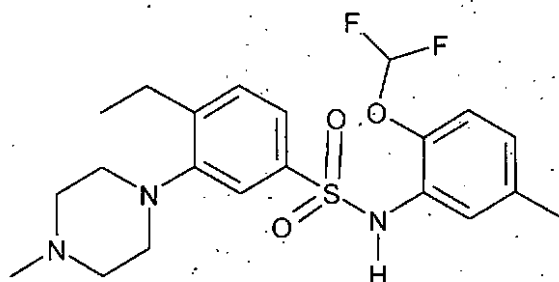
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.5 (broad, 1H), 10.05 (broad, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.0 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.5 (broad, 4H), 3.2 (broad, 2H), 3.0 (broad, 2H), 2.8 (s, 3H).

10

Example 54

N-(2-Difluoromethoxy-5-methyl-phenyl)-4-ethyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide

15



ESI-MS: 440.1 [M+H]⁺

20

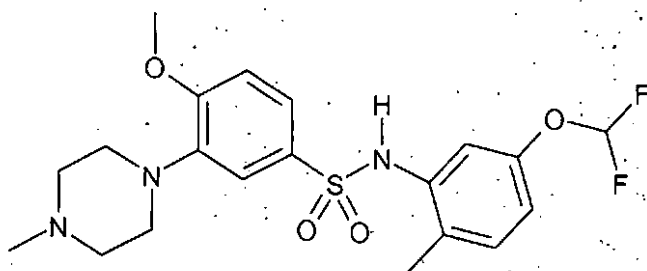
Example 55

N-(5-Difluoromethoxy-2-methyl-phenyl)-4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride

WO 2010/125134

PCT/EP2010/055789

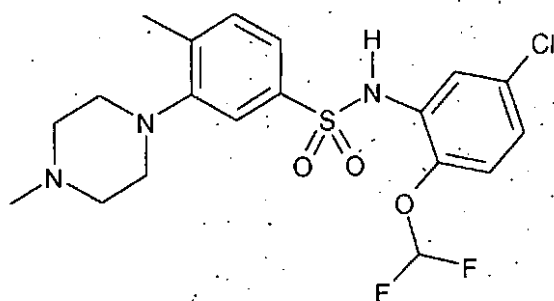
88

ESI-MS: 442.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.6 (broad, 1H), 9.6 (broad, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.05-7.25 (several m, 4H), 6.9 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.1-3.7 (broad, 8H), 3.4 (s, 3H), 2.0 (s, 3H).

Example 56

- 10 N-(5-Chloro-2-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride



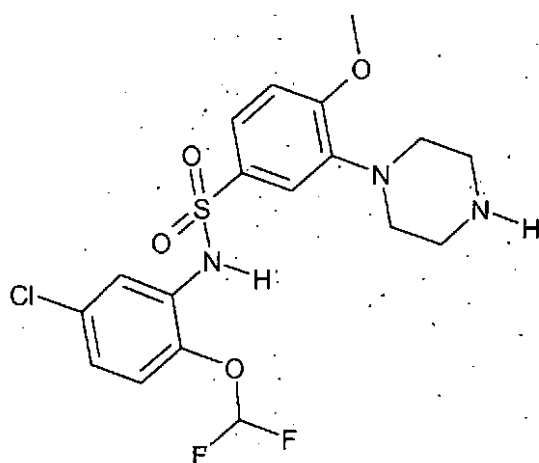
- 15 ESI-MS: 446.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.4 (very broad, 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 (broad, 8H), 2.9 (s, 3H), 2.3 (s, 3H).

20

Example 57

N-(5-Chloro-2-difluoromethoxy-phenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

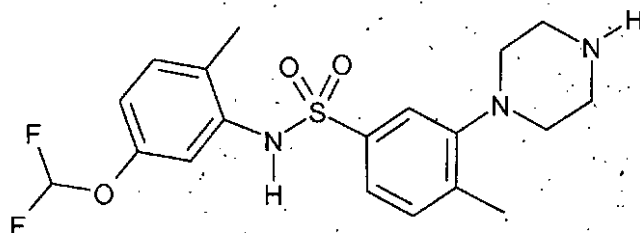


ESI-MS: 448.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.05 (s, 1H), 9.1 (broad, 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 (broad, 4H), 3.15 (broad, 4H).

Example 58

- 10 N-(5-Difluoromethoxy-2-methyl-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride



- 15 ESI-MS: 412.1 [M+H]⁺

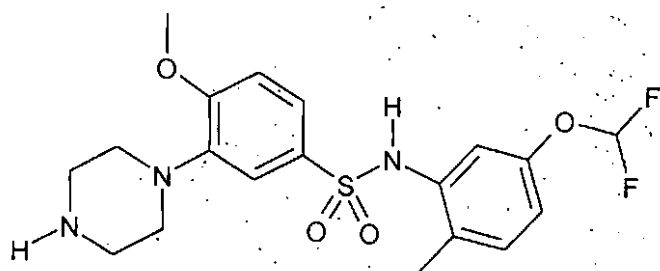
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7.2-7.4 (several m, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.1 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.1 (broad, 4H), 2.9 (broad, 4H), 2.3 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

20

Example 59

N-(5-Difluoromethoxy-2-methyl-phenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

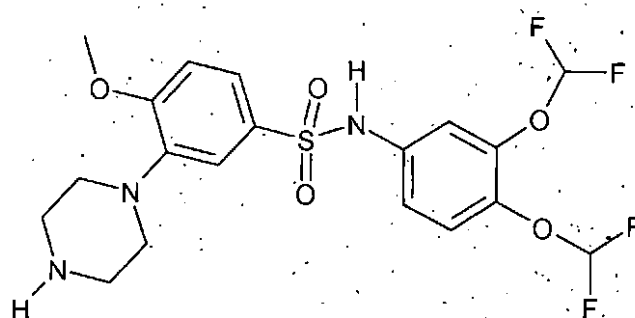
90

ESI-MS: 428.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.65-9.8 (broad, 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 (broad, 8H), 1.95 (s, 3H).

Example 60

- 10 N-(3,4-Bis-difluoromethoxy-phenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride



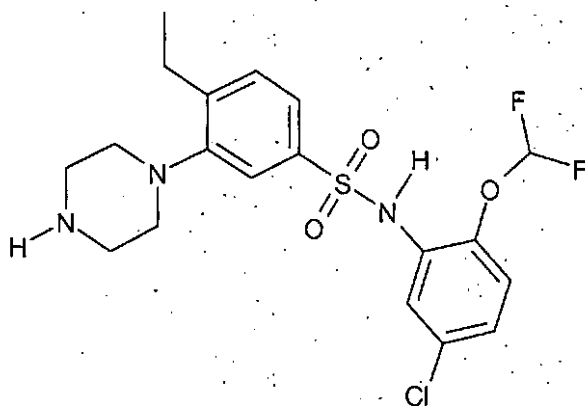
- 15 ESI-MS: 480.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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 (broad, 8H).

20 Example 61

N-(5-Chloro-2-difluoromethoxy-phenyl)-4-ethyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

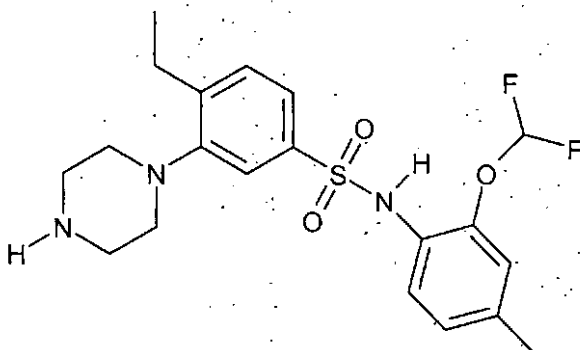
91

ESI-MS: 446 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.25 (broad, 1H), 9.55 (broad, 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 (broad, 4H), 3.05 (broad, 4H), 2.7 (q, 2H), 1.2 (t, 3H).

Example 62

N-(2-Difluoromethoxy-4-methyl-phenyl)-4-ethyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

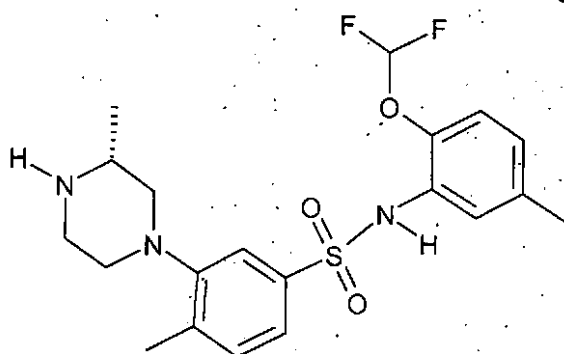
ESI-MS: 426.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.5 (broad, 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 (broad, 4H), 3.0 (broad, 4H), 2.68 (q, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.18 (t, 3H).

Example 63

N-(2-Difluoromethoxy-5-methyl-phenyl)-4-methyl-3-((R)-3-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride

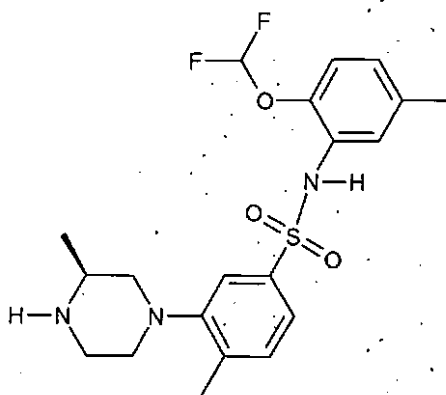
92

ESI-MS: 426.2 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (methanol-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 (several m, 7H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 1.4 (d, 3H).

Example 64

- 10 N-(2-Difluoromethoxy-5-methyl-phenyl)-4-methyl-3-((S)-3-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride.

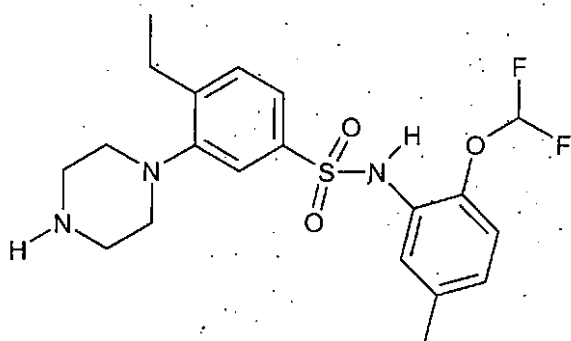
ESI-MS: 426.2 [M+H]⁺

15

- ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.85 (s, 1H), 9.65 (broad, 1H), 9.4 (broad, 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 (broad, 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).

20 Example 65

- N-(2-Difluoromethoxy-5-methyl-phenyl)-4-ethyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

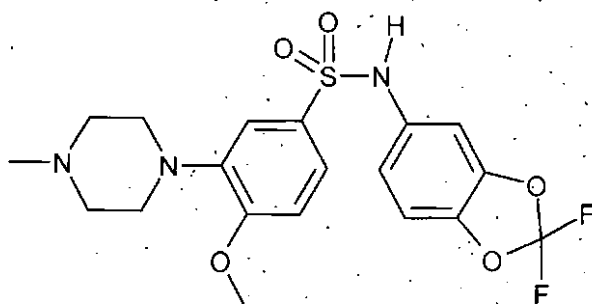


ESI-MS: 426.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.85 (broad, 1H), 9.6 (broad, 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 (broad, 4H), 3.02 (broad, 4H), 2.68 (q, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.15 (t, 3H).

Example 66

- 10 N-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride



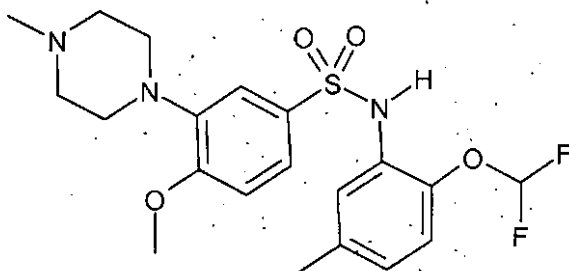
- 15 ESI-MS: 442.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.1 (broad, 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 (broad, 4H), 2.45 (broad, 4H), 2.2 (s, 3H).

20

Example 67

N-(2-Difluoromethoxy-5-methyl-phenyl)-4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride



0.429 g N-(2-(difluoromethoxy)-5-methylphenyl)-4-methoxy-3-(piperazin-1-yl)benzenesulfonamide (1.004 mmol) were dissolved in 5 mL of dichloromethane.

- 5 0.086 mL of acetic acid (1.505 mmol) and 0.319 g of sodium triacetoxyborohydride (3.01 mmol) were added. After stirring for 10 min, 0.083 mL of aqueous formaldehyde solution (3.01 mmol) were added and the reaction stirred for 72 h at room temperature. The solvents were evaporated and the residue purified via preparative silica gel chromatography (Super Flash cartridge (Interchim)) using a dichloromethane (+0.1% triethylamine) and methanol gradient as eluent. Fractions containing the product were combined, the solvents evaporated, and the product converted to the hydrochloride salt by addition of hydrochloric acid in diethyl ether and subsequent evaporation to dryness (yield 0.169 g of product).

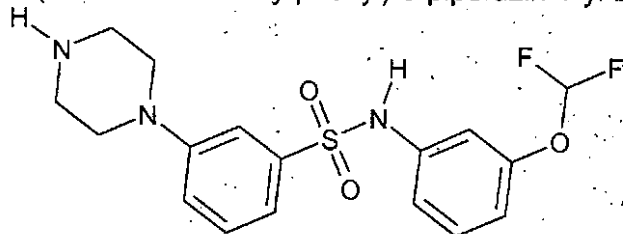
- 15 ESI-MS: 442.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.6 (broad, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 6.9-7.05 (several m, 3H), 6.8 (t, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.9 (broad, 4H), 2.45 (broad, 4H), 2.2 (two s, 6H).

20

Example 68

N-(3-Difluoromethoxy-phenyl)-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride



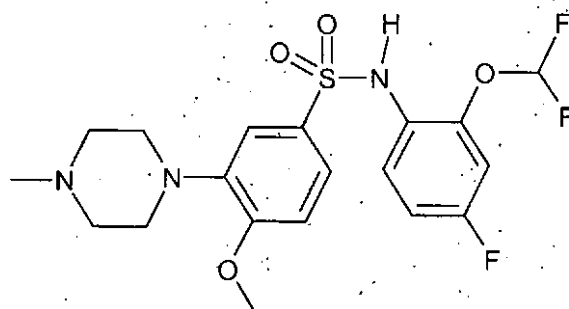
- 25 ESI-MS: 384.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.6 (s, 1H), 9.85 (broad, 1H), 9.45 (broad, 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 (broad, 8H).

30

Example 69

N-(2-Difluoromethoxy-4-fluoro-phenyl)-4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride



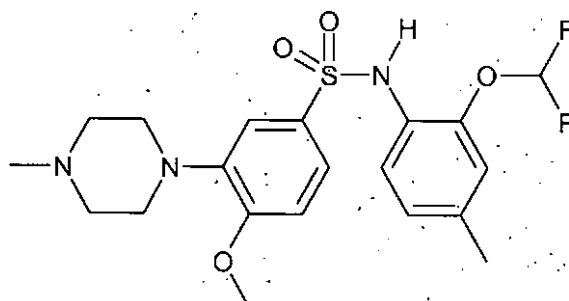
5 ESI-MS: 446.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.85 (broad, 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).

10

Example 70

N-(2-Difluoromethoxy-4-methyl-phenyl)-4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride



15

ESI-MS: 442.1 [M+H]⁺

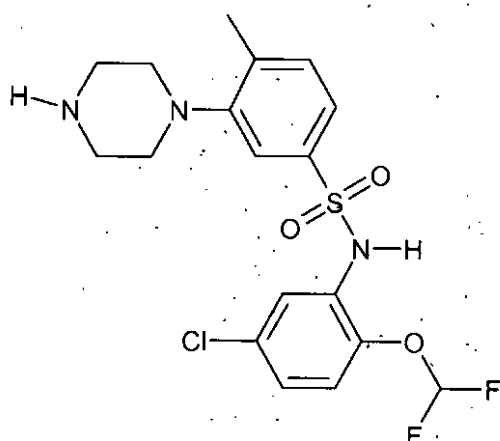
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11.2 (broad, 1H), 9.6 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.9-7.0 (several m, 2H), 6.92 (t, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

20

Example 71

N-(5-Chloro-2-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

25

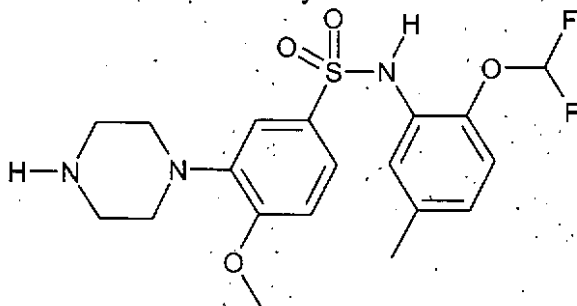


ESI-MS: 432.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.3 (s, 1H), 9.75 (broad, 2H), 7.15-7.5 (several m, 6H), 7.05 (t, 1H), 3.2 (broad, 4H), 3.07 (broad, 4H), 2.3 (s, 3H).

Example 72

- 10 N-(2-Difluoromethoxy-5-methyl-phenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride



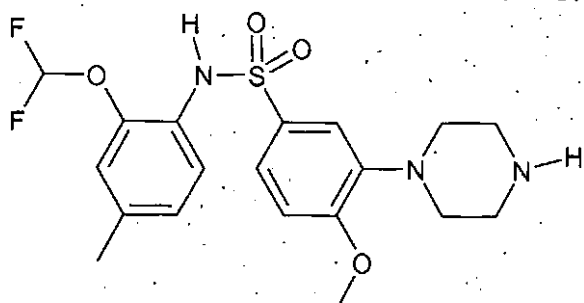
ESI-MS: 428.1 [M+H]⁺

- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 463,9306. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.7 (broad, 1H), 9.6 (broad, 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 (broad, 8H) 2.2 (s, 3H).

20 Example 73

- N-(2-Difluoromethoxy-4-methyl-phenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

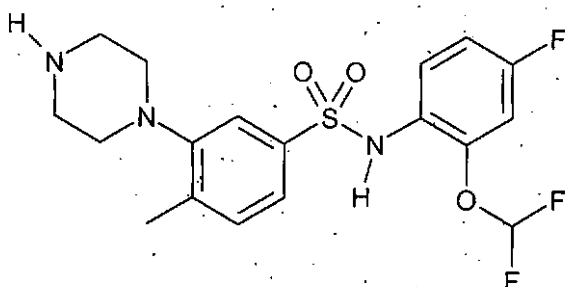
97

ESI-MS: 428.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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 (broad, 8H) 2.2 (s, 3H).

Example 74

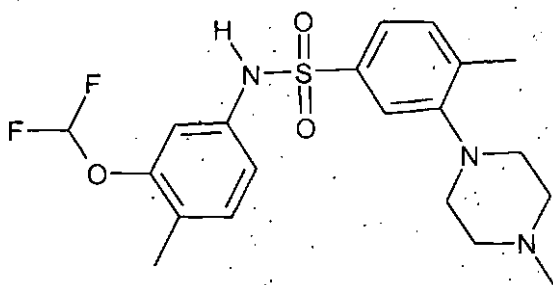
N-(2-Difluoromethoxy-4-fluoro-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

ESI-MS: 416.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7.15-7.35 (several m, 4H), 7.1 (t, 1H), 6.8-6.95 (m, 2H), 3.0 (broad, 4H), 2.85 (broad, 4H), 2.2 (s, 3H).

Example 75

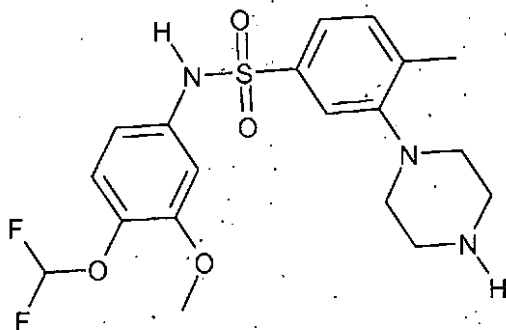
N-(3-Difluoromethoxy-4-methyl-phenyl)-4-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride

ESI-MS: 426.1 [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 Hz): δ [ppm] 11.35 (broad, 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 (broad, 2H), 3.2 (broad, 2H), 3.1 (broad, 4H), 2.8 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.1 (s, 3H).

5 Example 76

N-(4-Difluoromethoxy-3-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide



10

ESI-MS: 428.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

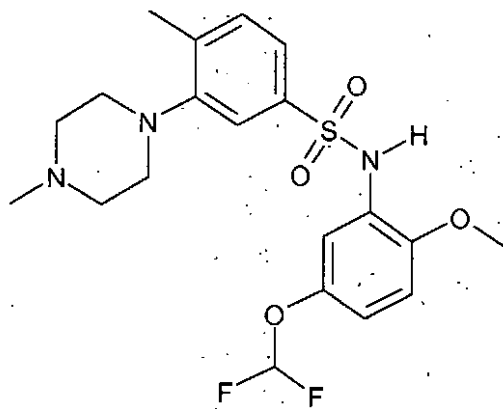
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 Hz): δ [ppm] 9.4 (broad, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.9 (t, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.25 (broad, 4H), 3.0 (broad, 4H), 2.25 (s, 3H).

15

Example 77

N-(5-Difluoromethoxy-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide trifluoroacetate

20



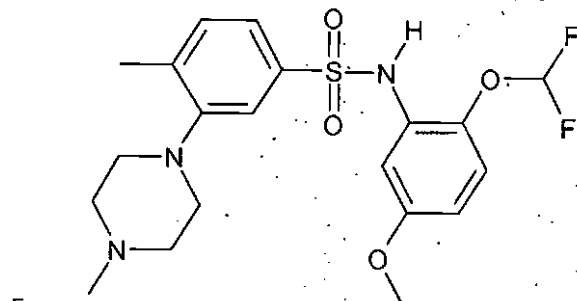
ESI-MS: 442.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 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 (broad, 2H), 3.2 (broad, 4H), 2.9 (broad, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.3 (s, 3H).

25

Example 78

N-(2-Difluoromethoxy-5-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide trifluoroacetate

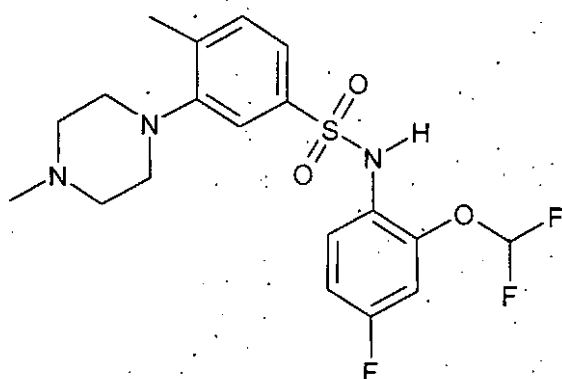


ESI-MS: 442.1 [M+H]⁺

10 ¹H-NMR (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).

Example 79

15 N-(2-Difluoromethoxy-4-fluoro-phenyl)-4-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide trifluoroacetate

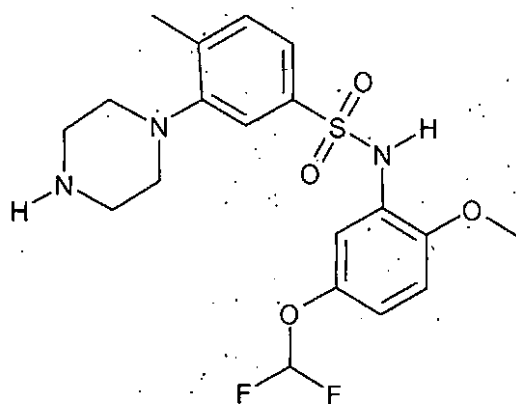


20 ESI-MS: 430.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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 (broad, 4H), 2.9 (s, 3H), 2.3 (s, 3H).

25 Example 80

N-(5-Difluoromethoxy-2-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide trifluoroacetate

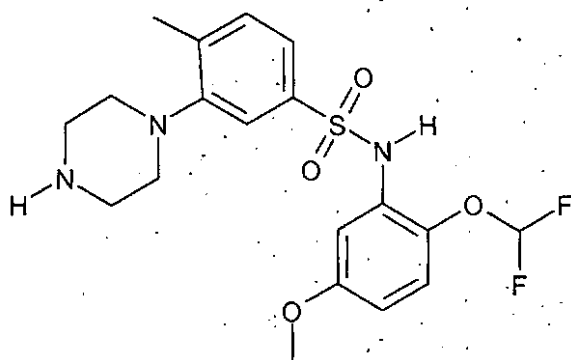


ESI-MS: 428.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 Hz): δ [ppm] 9.8 (broad, 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 (broad, 4H), 3.1 (broad, 4H), 2.3 (s, 3H).

Example 81

- 10 N-(2-Difluoromethoxy-5-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride



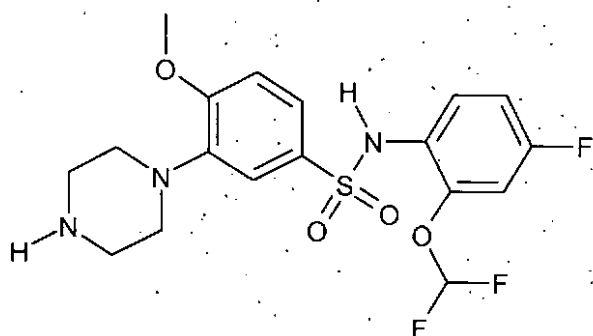
- 15 ESI-MS: 428.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.7 (broad, 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 (broad, 4H), 3.05 (broad, 4H), 2.3 (s, 3H).

20

Example 82

N-(2-Difluoromethoxy-4-fluoro-phenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

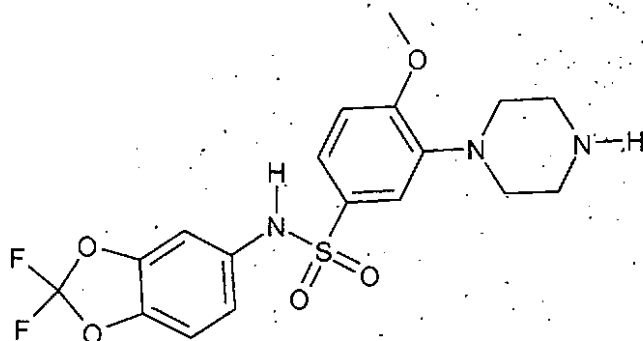


ESI-MS: 432.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 7.15-7.35 (several m, 3H), 6.9-7.05 (several m, 3H), 6.85-7.15 (t, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.05 (m, 4H), 3.0 (m, 4H).

Example 83

- 10 N-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

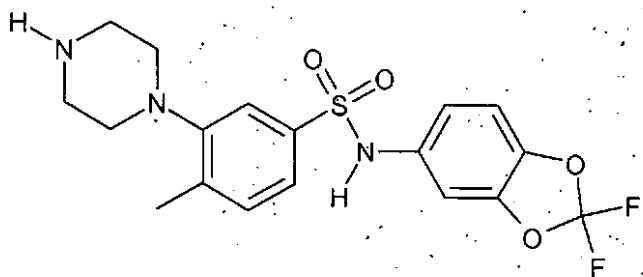


ESI-MS: 428.1 [M+H]⁺

- 15 ¹H-NMR (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 (broad, 8H).

Example 84

- 20 N-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

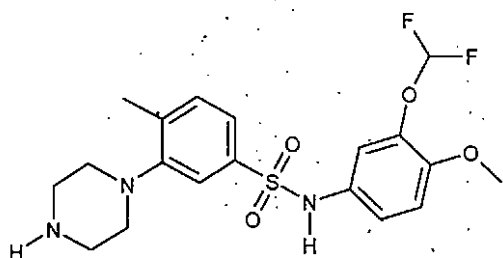


ESI-MS: 412.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.4 (s, 1H), 9.25 (broad, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 3.25 (broad, 4H), 3.05 (broad, 4H), 2.3 (s, 3H).

Example 85

N-(3-Difluoromethoxy-4-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

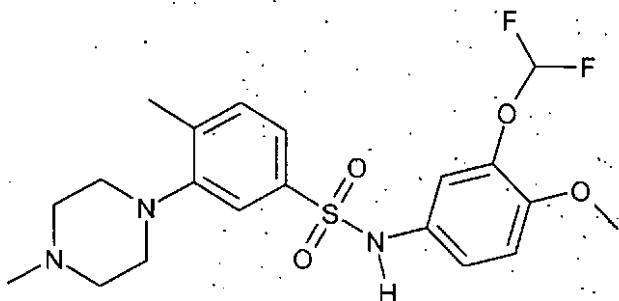


ESI-MS: 428.2 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 8.8-10.4 (very broad, 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 (broad, 4H), 3.05 (broad, 4H), 2.25 (s, 3H).

Example 86

N-(3-Difluoromethoxy-4-methoxy-phenyl)-4-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride



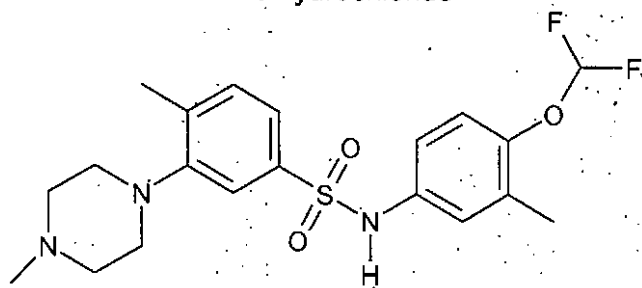
ESI-MS: 443.2 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11.3 (very broad, 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 (broad, 8H), 2.8 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

Example 87

103

N-(4-Difluoromethoxy-3-methyl-phenyl)-4-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride



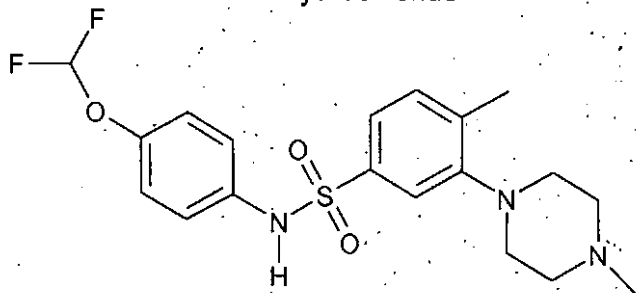
5 ESI-MS: 427.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.3 (s broad, 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 (broad, 4H), 3.1 (broad, 4H), 2.8 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.1 (s, 3H).

10

Example 88

N-(4-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride



15

ESI-MS: 413.2 [M+H]⁺

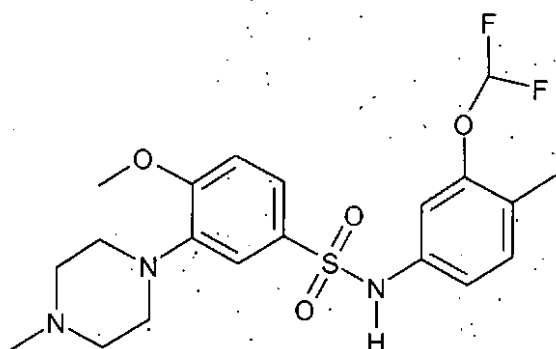
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.25 (s broad, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.1 (dd, 2H), 7.05 (dd, 2H), 7.05 (t, 1H), 3.4 (broad, 4H), 3.1 (broad, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.3 (s, 3H).

20

Example 89

N-(3-Difluoromethoxy-4-methyl-phenyl)-4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride

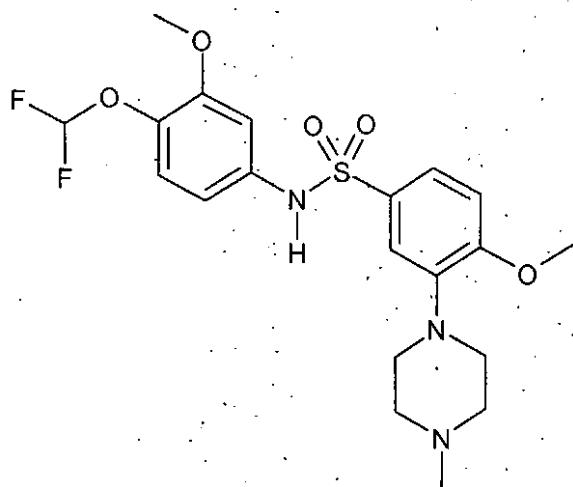
104

ESI-MS: 442.2 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.2 (s broad, 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 (broad, 8H), 2.8 (s, 3H), 2.1 (s, 3H).

Example 90

- 10 N-(4-Difluoromethoxy-3-methoxy-phenyl)-4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide



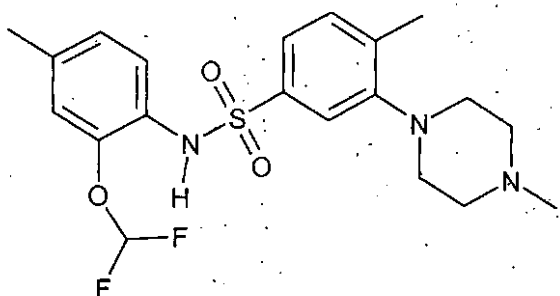
- 15 ESI-MS: 458.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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 (broad, 4H), 2.9 (broad, 4H), 2.5 (s, 3H).

20

Example 91

N-(2-Difluoromethoxy-4-methyl-phenyl)-4-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride

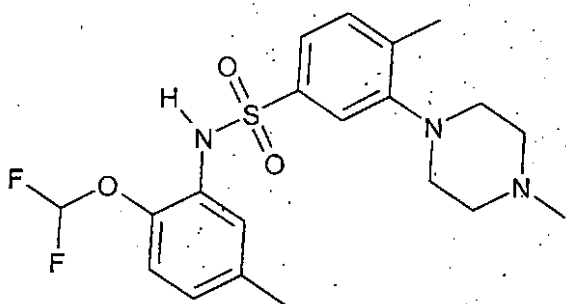


ESI-MS: 427.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11.3 (broad, 1H), 9.7 (s broad, 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 (broad, 8H), 2.8 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

Example 92

N-(2-Difluoromethoxy-5-methyl-phenyl)-4-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride

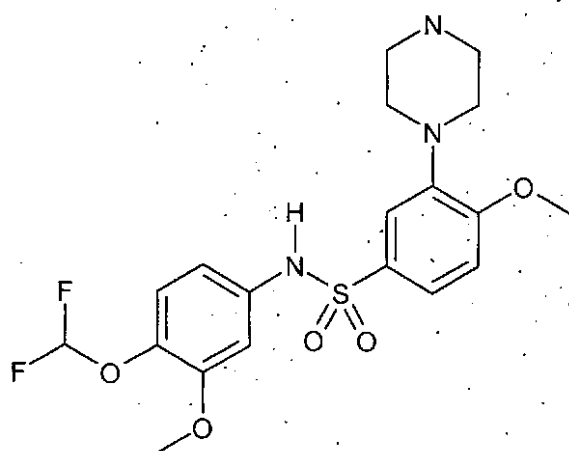


ESI-MS: 427.5 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11.3 (broad, 1H), 9.8 (s broad, 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 (broad, 8H), 2.8 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.2 (s, 3H).

Example 93

N-(4-Difluoromethoxy-3-methoxy-phenyl)-4-methoxy-3-piperazin-1-yl-benzenesulfonamide hydrochloride

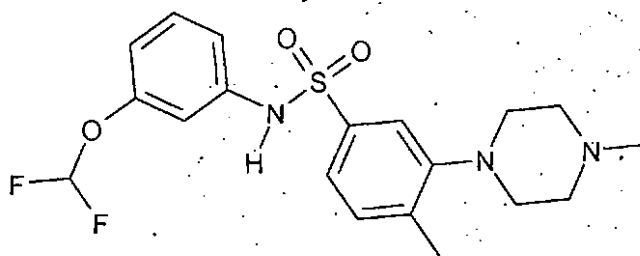


ESI-MS: 444.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 8.4 (broad, 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 (broad, 8H).

Example 94

- 10 N-(3-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride



ESI-MS: 412.1 [M+H]⁺

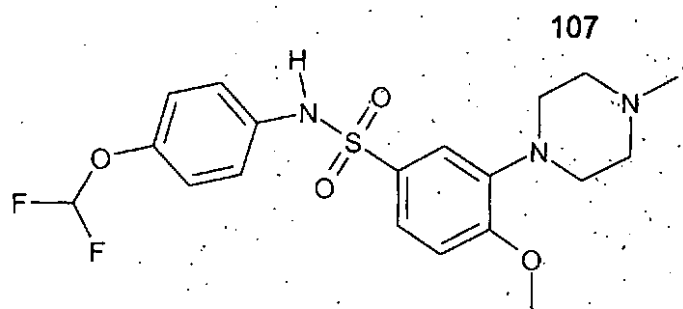
- 15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 10.5 (s broad, 1H), 7.2-7.4 (several m, 3H), 7.15 (t, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.0-3.5 (broad, 8H), 2.8 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

20 Example 95

N-(4-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methoxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride

WO 2010/125134

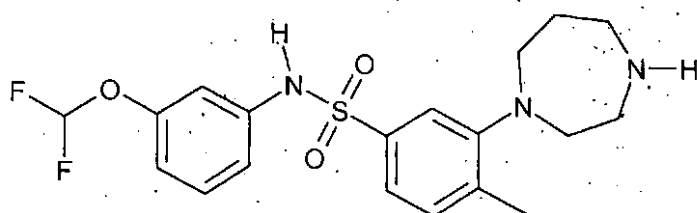
PCT/EP2010/055789

ESI-MS: 428.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11.3 (broad, 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 (broad, 4H), 3.1 (broad, 4H), 2.8 (s, 3H).

Example 96

- 10 3-[1,4]Diazepan-1-yl-N-(3-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-benzenesulfonamide hydrochloride



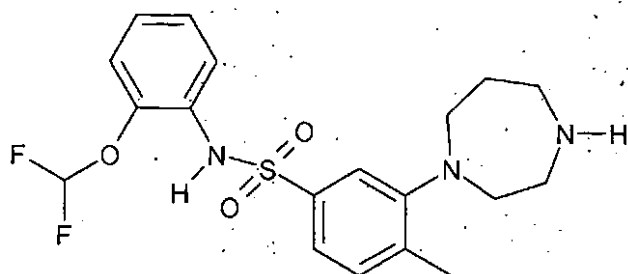
- 15 ESI-MS: 412.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 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 (broad, 6H), 3.05 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.05 (broad, 2H).

20

Example 97

3-[1,4]Diazepan-1-yl-N-(2-difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-benzenesulfonamide hydrochloride



25

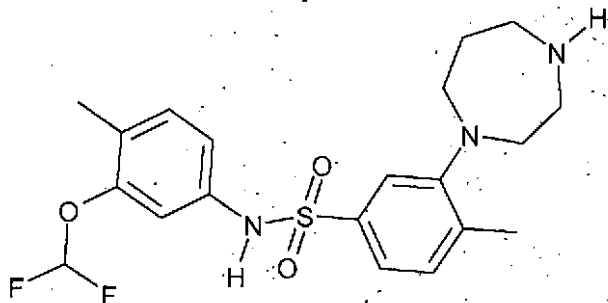
ESI-MS: 412.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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 (broad, 6H), 3.05 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.05 (broad, 2H).

5

Example 98

3-[1,4]Diazepan-1-yl-N-(3-difluoromethoxy-4-methyl-phenyl)-4-methyl-benzenesulfonamide hydrochloride



10

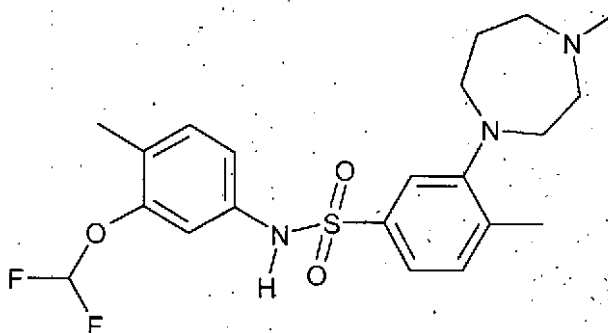
ESI-MS: 426.1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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 (broad, 6H), 3.05 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.05 (broad, 2H).

15

Example 99

N-(3-Difluoromethoxy-4-methyl-phenyl)-4-methyl-3-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride

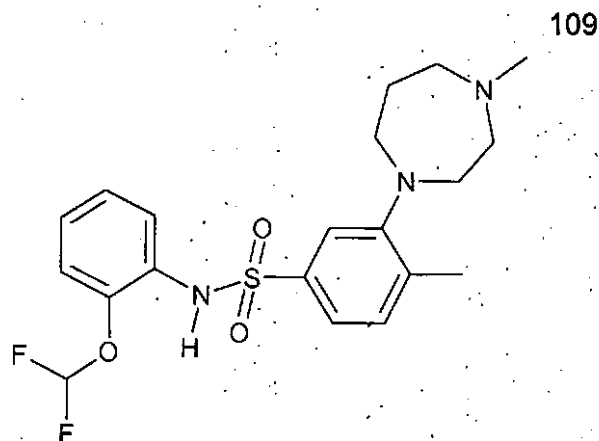


20

ESI-MS: 440.2 [M+H]⁺

Example 100

25 N-(2-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride

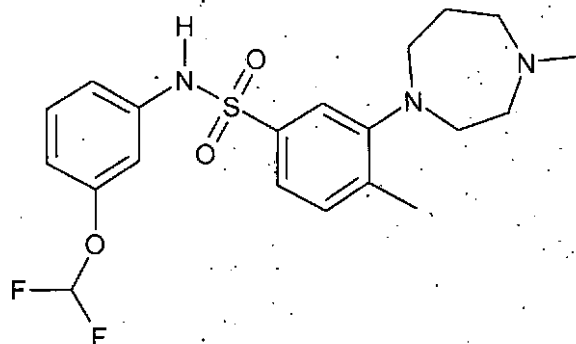


ESI-MS: 426.1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9.5-11.0 (very broad, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.2-7.35 (m, 3H), 7.1-7.2 (m, 3H), 6.93 (t, 1H), 3.4 (broad, 6H), 3.05 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.15 (broad, 2H).

Example 101

- 10 N-(3-Difluoromethoxy-phenyl)-4-methyl-3-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-benzenesulfonamide hydrochloride

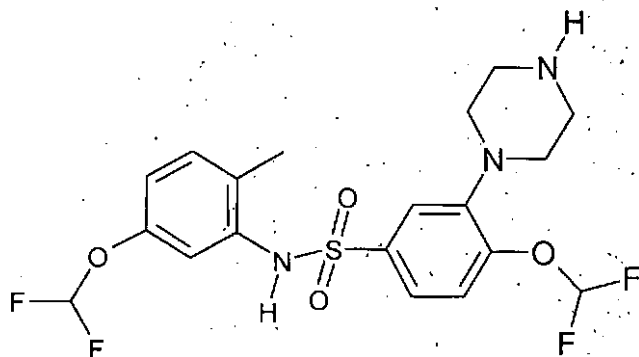


ESI-MS: 426.2 [M+H]⁺

15

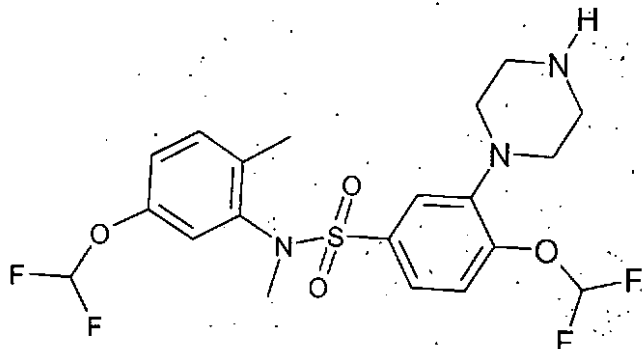
Example 102

N-(5-Difluoromethoxy-2-methylphenyl)-4-difluoromethoxy-3-piperazin-1-yl benzenesulfonamide



Example 103

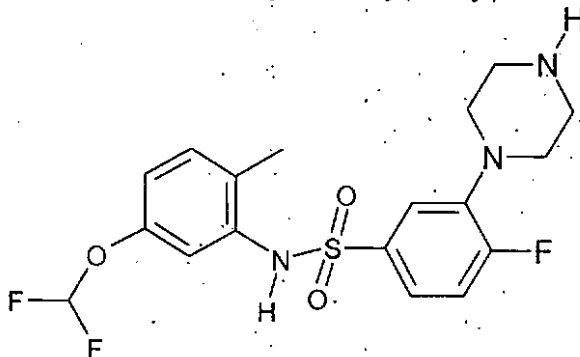
N-(5-Difluoromethoxy-2-methylphenyl)-4-difluoromethoxy-N-methyl-3-piperazin-1-yl benzenesulfonamide



5

Example 104

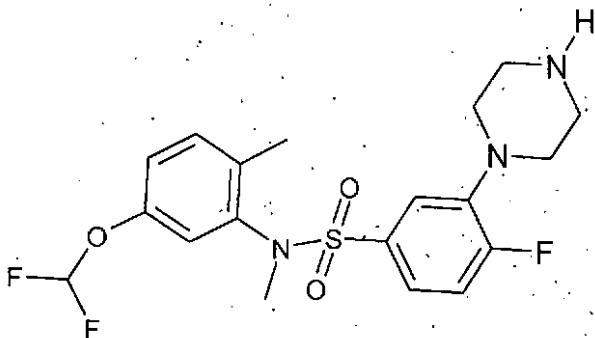
N-(5-Difluoromethoxy-2-methylphenyl)-4-fluoro-3-piperazin-1-yl benzenesulfonamide



10

Example 105

N-(5-Difluoromethoxy-2-methylphenyl)-4-fluoro-N-methyl-3-piperazin-1-yl benzenesulfonamide



15

III. Biological investigations

Displacement of radioligands binding to the following cloned human receptors

5 1. Preparation of membranes by ultrasonic treatment and differential centrifugation

Cells from stable clonal cell lines expressing the corresponding receptor (5-HT₆,
α₁-adrenergic, dopamine D₂ or histamine H₁ receptors) were washed with PBS (w/o
Ca⁺⁺, Mg⁺⁺) and harvested in PBS with 0.02% EDTA. The cells were collected by
10 centrifugation at 500 g for 10 min. at 4°C, washed with PBS and centrifuged (500 g,
10 min. 4°C). The pellets were stored at -80°C until use. For membrane preparation,
the thawed cell pellet was resuspended in ice-cold sucrose buffer (0.25 M sucrose,
10 mM Hepes (pH 7.4), 1 mM Phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF) in DMSO, 5 µg/ml
Pepstatin-A, 3 mM EDTA, 0.025 % Bacitracin) and homogenized with a Branson
15 Sonifier W-250 (Settings: Timer 4; Output Control 3; Duty Cycle constant; 2 to 3
cycles). Cell disruption was checked with the aid of a microscope. Remaining unbroken
cells were pelleted at 1.000 g for 10 min. at 4°C. The sucrose buffer supernatant was
then centrifuged at 60.000 g for 1h at 4°C (Beckman Ultrazentrifuge XL 80). The pellet
was resuspended in 30 ml ice-cold Tris buffer (20 mM TRIS (pH 7.4), 5 µg/ml Pepstatin
20 A, 0.1 mM PMSF, 3 mM EDTA) by pipetting through a 10 ml serological pipet and
centrifuged for 1h at 4°C at 60.000 g. A final resuspension was performed in a small
volume of ice-cold Tris buffer (see above) by pressing through a serological pipet
followed by ultrasonic treatment with a Branson Sonifier W-250 (Settings: Timer 1;
Output Control 3; Duty Cycle constant; 1 cycle). Protein concentration was determined
25 (BCA-Kit; Pierce) and aliquots stored at -80°C or in liquid nitrogen for long-term
storage.

2. Receptor binding experiments

30 All receptor binding experiments were carried out in the corresponding assay buffer in
a total volume of 200 µl in the presence of various concentrations of test compound
(10⁻⁵ M to 10⁻⁹ M, tenfold serial dilution, duplicate determinations). The assays were
terminated by filtration on polyethylenimine (PEI 0.1% or 0.3%) presoaked Packard
Unifilter Plates (GF/C or GF/B) with a Tomtec MachIII U 96well-plate harvester. After
35 the plates had been dried for 2 h at 55°C in a drying chamber scintillation cocktail
(BetaPlate Scint; PerkinElmer) was added. Radioactivity was measured in a Microbeta
Trilux two hours after the addition of the scintillation mixture. Data derived from liquid
scintillation counting were analysed by iterative non-linear regression analysis with the
use of the Statistical Analysis System (SAS): a program similar to "LIGAND" as
40 described by Munson and Rodbard (Analytical Biochemistry 107, 220-239 (1980)).

a) 5-HT₆ receptor binding assay

HEK293 cells stably expressing the h-5-HT₆ receptor (NCBI Reference Sequence XM 001435) were cultured in RPMI1640 medium supplemented with 25 mM HEPES, 10 % fetal calf serum and 1-2 mM glutamine. The membrane preparation was performed as described in section 1. For these membranes a K_D of 1.95 nM for [³H]-LSD (Lysergic Acid Diethylamide; Amersham, TRK1038) was determined by means of saturation binding experiments. On the day of the assay, the membranes were thawed, diluted in assay buffer (50 mM Tris-HCl, 5 mM CaCl₂, 0.1% ascorbic acid, 10 μM pargyline, pH 7.4) to a concentration of 8 μg protein/assay and homogenized by gentle vortexing. For inhibition studies, 1 nM [³H]-Lysergic Acid Diethylamide was incubated in the presence of various concentrations of test compound in assay buffer. Non-specific binding was defined with 1 μM methiothepin. The binding reaction was carried out for 3.5 h at room temperature. During the incubation, the plates were shaken on a plate shaker at 100 rpm and terminated by filtration on Packard Unifilter GF/C (0.1% PEI) plates, followed by 2 wash cycles with ice-cold 50 mM Tris-HCl, 5 mM CaCl₂.

a) Dopamine D₂ receptor binding assay

HEK293 cells stably expressing the dopamine D₂ receptor (NCBI Reference Sequence NM_000795) were cultured in RPMI1640 medium supplemented with 25 mM HEPES, 10 % fetal calf serum and 1-2 mM glutamine. The membrane preparation was performed as described in section 1. For these membranes a K_D of 0.22 nM for [¹²⁵I]-iodospiperone (PerkinElmer Life Sciences, NEX284) was determined by means of saturation binding experiments. On the day of the assay, the membranes were thawed, diluted in assay buffer (50 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 5 mM KCl, 1.5 mM CaCl₂, pH 7.4) to a concentration of 15 μg protein/assay and homogenized by gentle vortexing. For inhibition studies, 0.01 nM [¹²⁵I]-iodospiperone (PerkinElmer Life Sciences, NEX284) was incubated in the presence of various concentrations of test compound in assay buffer. Non-specific binding was defined with 1 μM haloperidol. The binding reaction was carried out for 1 h at room temperature and terminated by filtration on Packard Unifilter GF/B (0.1% PEI) plates, followed by 6 wash cycles with an ice-cold 7 % polyethyleneglycol solution.

b) α₁-Adrenergic receptor binding assay

CHO-K₁ cells stably expressing the α₁-adrenergic receptor (NCBI Reference Sequence NM_033303) were cultured in RPMI1640 medium supplemented with 25 mM HEPES, 10 % fetal calf serum and 1-2 mM glutamine. The membrane preparation was performed as described in section 1. For these membranes a K_D of 0.12 nM for [³H]-prazosine (PerkinElmer Life Sciences, NET823) was determined by means of saturation binding experiments. On the day of the assay, the membranes were thawed, diluted in assay buffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.4) to a concentration of 4 μg

protein/assay and homogenized by gentle vortexing. For inhibition studies, 0.1 nM [^{3} H]-prazosine (PerkinElmer Life Sciences, NET823) was incubated in the presence of various concentrations of test compound in assay buffer. Non-specific binding was defined with 1 μ M phentolamine. The binding reaction was carried out for 1 h at room temperature and terminated by filtration on Packard Unifilter GF/C (0.1% PEI) plates, followed by 3 wash cycles with ice-cold assay buffer.

c) H_1 receptor binding assay

CHO-K $_1$ cells stably expressing the histamine H_1 receptor (Euroscreen-ES-390-C, NCBI Reference Sequence NM_000861) were cultured in RPMI1640 medium supplemented with 25 mM HEPES, 10 % fetal calf serum and 1-2 mM glutamine. The membrane preparation was performed as described in section 1. For these membranes a K_D of 0.83 nM for [^{3} H]-pyrilamine (PerkinElmer Life Sciences, NET594) was determined by means of saturation binding experiments. On the day of the assay, the membranes were thawed, diluted in assay buffer (50 mM Na $_2$ HPO $_4$, 50 mM KH $_2$ PO $_4$, pH 7.4) to a concentration of 6 μ g protein/assay and homogenized by gentle vortexing. For inhibition studies, 1 nM [^{3} H]-pyrilamine (PerkinElmer Life Sciences, NET594) was incubated in the presence of various concentrations of test compound in assay buffer. Non-specific binding was defined with 1 μ M pyrilamine. The binding reaction was carried out for 50 minutes at room temperature and terminated by filtration on Packard Unifilter GF/C (0.3% PEI) plates, followed by 2 wash cycles with ice-cold assay buffer.

3. Data Analysis

Data derived from liquid scintillation counting were analyzed by iterative non-linear regression analysis with the use of the Statistical Analysis System (SAS): a program similar to "LIGAND" as described by Munson and Rodbard (Anal. Biochem. 1980, 107, 220-239). Fitting was performed according to formulae described by Feldman (Anal. Biochem. 1972, 48, 317-338). IC $_{50}$, nH and K_i values were expressed as geometrical mean. For receptors with a low affinity for the test compound, where the highest tested compound concentration inhibited less than 30% of specific radioligand binding, K_i -values were determined according to the equation of Cheng and Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 2099-2108) and expressed as greater than (>).

The results of the receptor binding studies are expressed as receptor binding constants K_i (5-HT $_6$), K_i (D $_2$), K_i (α_1 -adrenergic) and K_i (H $_1$), respectively, as described herein before, and given in table I.

In these tests, the compounds according to the invention exhibit very good affinities for the 5-HT $_6$ receptor (K_i < 500 nM or < 100 nM or < 50 nM or < 20 nM and frequently < 10 nM). Furthermore those compounds bind selectively to the 5-HT $_6$ receptor, as

compared to the affinity for the D₂, the α_1 -adrenergic or the H₁ receptors. These compounds exhibit little affinities for the D₂, α_1 -adrenergic or H₁ receptors ($K_i > 500$ nM or > 1000 nM and frequently > 10000 nM).

5	Example 1: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 5: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 6: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 7: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 8: Ki (5HT ₆)	<500 nM
10	Example 9: Ki (5HT ₆)	<500 nM
	Example 10: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 11: Ki (5HT ₆)	<500 nM
	Example 12: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 13: Ki (5HT ₆)	<50 nM
15	Example 14: Ki (5HT ₆)	<100 nM
	Example 15: Ki (5HT ₆)	<500 nM
	Example 16: Ki (5HT ₆)	<500 nM
	Example 17: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 18: Ki (5HT ₆)	<10 nM
20	Example 24: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 25: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 26: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 27: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 28: Ki (5HT ₆)	<50 nM
25	Example 29: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 30: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 31: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 32: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 33: Ki (5HT ₆)	<10 nM
30	Example 34: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 35: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 36: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 37: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 38: Ki (5HT ₆)	<10 nM
35	Example 39: Ki (5HT ₆)	<500 nM
	Example 40: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 41: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 42: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 43: Ki (5HT ₆)	<500 nM
40	Example 45: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 46: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 47: Ki (5HT ₆)	<10 nM

	Example 48: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 49: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 51: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 52: Ki (5HT ₆)	<50 nM
5	Example 53: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 54: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 55: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 56: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 57: Ki (5HT ₆)	<10 nM
10	Example 58: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 59: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 60: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 61: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 62: Ki (5HT ₆)	<10 nM
15	Example 63: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 64: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 65: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 66: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 67: Ki (5HT ₆)	<10 nM
20	Example 68: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 69: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 70: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 71: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 72: Ki (5HT ₆)	<10 nM
25	Example 73: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 74: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 75: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 76: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 77: Ki (5HT ₆)	<50 nM
30	Example 78: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 79: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 80: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 81: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 82: Ki (5HT ₆)	<10 nM
35	Example 83: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 84: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 85: Ki (5HT ₆)	<500 nM
	Example 86: Ki (5HT ₆)	<500 nM
	Example 87: Ki (5HT ₆)	<50 nM
40	Example 88: Ki (5HT ₆)	<500 nM
	Example 89: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 90: Ki (5HT ₆)	<50 nM

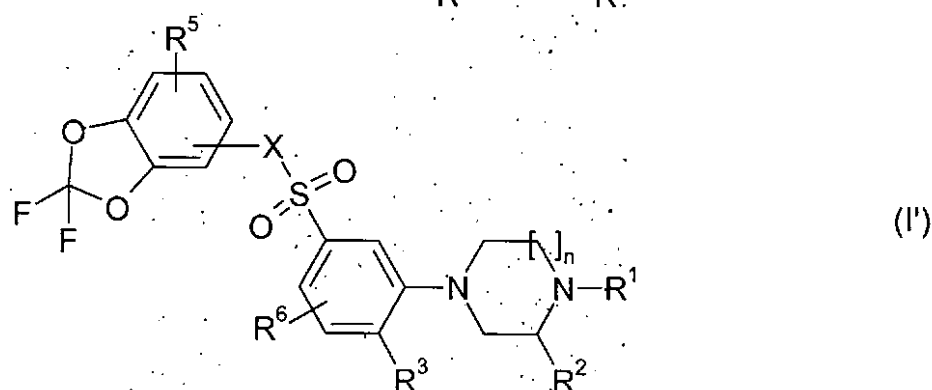
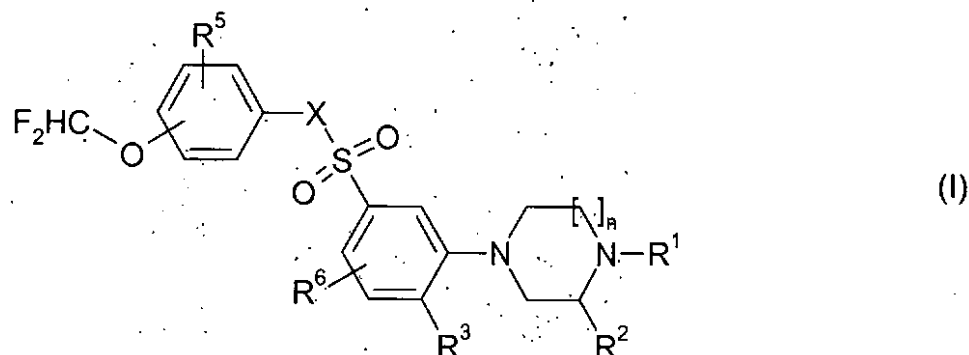
	Example 91: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 92: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 93: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 94: Ki (5HT ₆)	<10 nM
5	Example 95: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 96: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 97: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 98: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Example 99: Ki (5HT ₆)	<500 nM
10	Example 100: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Example 101: Ki (5HT ₆)	<10 nM

3. Determination of the metabolic stability

- 15 The metabolic stability of the compounds of the invention was determined in the following assay by analyzing the microsomal half-life. The test substances are incubated in a concentration of 0.5 μ M as follows:
- 0.5 μ M test substance is preincubated together with liver microsomes of various species (0.25 mg of protein/ml) in 0.05M potassium phosphate buffer pH 7.4 in
- 20 microtiter plates at 37°C for 5 min. The reaction is started by adding NADPH (1 mg/mL). Aliquots are taken after 0, 5, 10, 15, 20 and 30 min, and the reaction is stopped with the same volume of acetonitrile and cooled down. The remaining test compound concentrations are being determined by liquid chromatography - mass spectrometry analysis. Intrinsic clearance values are calculated using the elimination
- 25 rate constant of test compound depletion.

We claim:

1. N-Phenyl-(piperazinyl or homopiperazinyl)-benzenesulfonamide or benzenesulfonyl-phenyl-(piperazine or homopiperazine) of formula (I) or (I')



wherein

X is a bond or a group N-R⁴;

R¹ is hydrogen or methyl;

R² is hydrogen or methyl;

R³ is hydrogen, C₁-C₃ alkyl, fluorine, C₁-C₂ alkoxy or fluorinated C₁-C₂ alkoxy;

R⁴ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, C₃-C₄ cycloalkyl, or C₃-C₄ cycloalkyl-CH₂-;

R⁵ is hydrogen, fluorine, chlorine, C₁-C₂ alkyl, fluorinated C₁-C₂ alkyl, C₁-C₂ alkoxy or fluorinated C₁-C₂ alkoxy;

R⁶ is hydrogen, fluorine or chlorine; and

n is 1 or 2,

or a physiologically tolerated acid addition salt or an N-oxide thereof.

2. The compound as claimed in claim 1, wherein R⁵ is hydrogen, fluorine, C₁-C₂ alkyl, fluorinated C₁-C₂ alkyl, C₁-C₂ alkoxy or fluorinated C₁-C₂ alkoxy
3. The compound as claimed in claim 1 or 2, where R¹ is hydrogen.
4. The compound as claimed in any one of claims 1 to 3, wherein R² is hydrogen.
5. The compound as claimed in any one of claims 1 to 32, wherein R² is methyl.

6. The compound as claimed in any one of claims 1 to 5, wherein X is a group N-R⁴.
7. The compound as claimed in any one of claims 1 to 6, wherein n is 1.
- 5 8. The compound as claimed in any one of claims 1 to 7, wherein R³ is methyl or methoxy.
- 10 9. The compound as claimed in any of claims 1 to 7, wherein R³ is hydrogen or fluorine.
- 10 10. The compound as claimed in any one of claims 1 to 9, wherein R⁴ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl or cyclopropylmethyl.
- 15 11. The compound as claimed in claim 10, wherein R⁴ is hydrogen.
12. The compound as claimed in any one of claims 1 to 11, wherein R⁵ is hydrogen.
13. The compound as claimed in any one of claims 1 to 11, wherein R⁵ is methyl, methoxy or difluoromethoxy.
- 20 14. The compound as claimed in any one of claims 1 to 11, wherein R⁵ is chlorine or fluorine.
- 25 15. The compound as claimed in any one of claims 1 to 14, wherein R⁶ is hydrogen.
16. The compound as claimed in any of claims 1 to 7, wherein R⁵ and R⁶ are hydrogen, R³ is selected from the group consisting of C₁-C₂ alkyl and C₁-C₂ alkoxy, and R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, C₁-C₄ alkyl, or cyclopropylmethyl.
- 30 17. The compound as claimed in claim 1, wherein
X is a bond or a group N-R⁴;
R¹ is hydrogen or methyl;
35 R² is hydrogen;
R³ is hydrogen, C₁-C₂ alkyl, C₁-C₂ alkoxy;
R⁴ is hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl or cyclopropylmethyl;
R⁵ is hydrogen, methyl or methoxy;
R⁶ is hydrogen; and
40 n is 1 or 2.
18. The compound as claimed in claim 17, wherein R³ is methyl.

19. The compound as claimed in claim 17 or 18, wherein R⁵ is hydrogen
20. The compound as claimed in claim 17, 18 or 19, wherein R⁴ is hydrogen.
- 5 21. The compound as claimed in claim 17, 18, 19 or 20, wherein R¹ is hydrogen.
22. The compound as claimed in claim 17, 18, 19, 20 or 21, wherein X is a group N-R⁴.
- 10 23. The compound as claimed in claim 17, 18, 19, 20, 21 or 22, wherein n is 1.
24. The compound as claimed in any one of claims 1 to 23, wherein the OCHF₂-radical in formula I is located on the benzene ring in the ortho-position with respect to X.
- 15 25. The compound as claimed in any of claims 1 to 23, wherein the OCHF₂-radical in formula I is located on the benzene ring in the meta-position with respect to X.
- 20 26. The compound as claimed in any of claims 1 to 23, wherein the OCHF₂-radical in formula I is located on the benzene ring in the para-position with respect to X.
27. The compound as claimed in any one of claims 1 to 26 for use in therapy.
- 25 28. A pharmaceutical composition comprising at least one compound as claimed in any one of claims 1 to 26, optionally together with at least one physiologically acceptable carrier or auxiliary substance.
29. The compound as claimed in any one of claims 1 to 26 for use in treating a disorder selected from diseases of the central nervous system, addiction diseases or obesity.
- 30 30. A method for treating a disorder selected from diseases of the central nervous system, addiction diseases or obesity, said method comprising administering an effective amount of at least one compound as claimed in any one of claims 1 to 26 to a subject in need thereof.
- 35 31. The method as claimed in claim 30, wherein the disorder is a disease of the central nervous system.
- 40 32. The method as claimed in claim 31, wherein the disease of the central nervous system is a cognitive dysfunction.

33. The method as claimed in claim 32, wherein the cognitive dysfunctions is associated with Alzheimer's disease.
- 5 34. The method as claimed in claim 32, wherein the cognitive dysfunctions is associated with schizophrenia.
35. The method as claimed in claim 30, wherein the disorder is an addiction disease.
- 10 36. The method as claimed in claim 30, wherein the disorder is obesity.
37. The use of a compound as claimed in any of claims 1 to 26 in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder wherein the disorder is defined as in any one of claims 30 to 36.
- 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/055789

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D241/04 C07D317/06 C07D295/096 A61K31/495 A61P25/18
 A61P25/28 A61P25/30

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/02502 A2 (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; BROMIDGE STEVEN MARK [GB]; MOSS STEPHEN F) 21 January 1999 (1999-01-21) cited in the application claims 1,8,10 page 10, lines 27-35	1-37
X	US 2003/069254 A1 (BERGER JACOB [US] ET AL) 10 April 2003 (2003-04-10) claims 1,21,24	1-37

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 August 2010

Date of mailing of the international search report

16/08/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gutke, Hans-Jürgen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/055789

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9902502	A2	21-01-1999	
		AT 296811 T	15-06-2005
		AU 736256 B2	26-07-2001
		AU 9257898 A	08-02-1999
		BR 9810991 A	08-08-2000
		CA 2296033 A1	21-01-1999
		CN 1261883 A	02-08-2000
		DE 69830405 D1	07-07-2005
		DE 69830405 T2	26-01-2006
		EP 0994862 A2	26-04-2000
		ES 2244082 T3	01-12-2005
		HU 0003073 A2	29-01-2001
		JP 2002511097 T	09-04-2002
		NO 20000108 A	10-01-2000
		NZ 501258 A	27-07-2001
		PL 338016 A1	25-09-2000
		TR 200000073 T2	21-06-2000
		TW 470743 B	01-01-2002
		US 6316450 B1	13-11-2001
US 2003069254	A1	10-04-2003	NONE

**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 INVENCION

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 oxidación y descarboxilación del triptofano. 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 (CNS). 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 CNS, 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 C γ .

Los receptores 5-HT₆ humanos están unidos positivamente a la adenililo 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 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, tal como la depresión 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, tal como el síndrome del intestino irritable, las enfermedades asociadas con la neurodegeneración, tales como accidente cerebrovascular, 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 literatura 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, tal 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 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, tal como determinados trastornos del CNS, abuso de drogas, ADHD, obesidad y diabetes tipo II. En WO 2004/080986 y WO 03/014097 se describen determinados compuestos diarilsulfona, 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 CNS, 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.

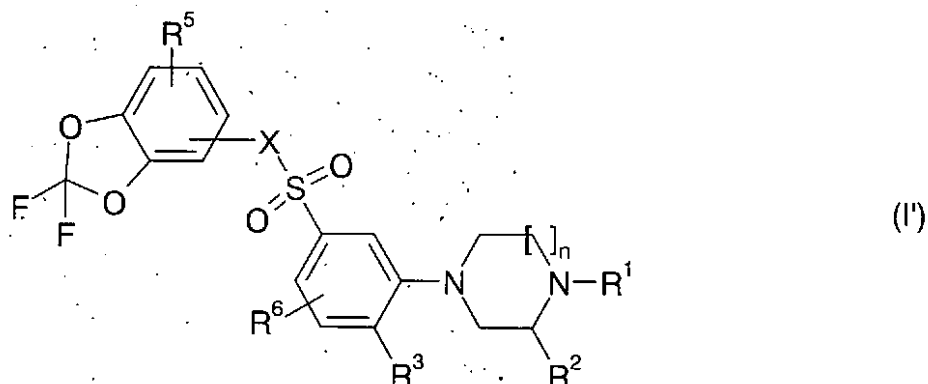
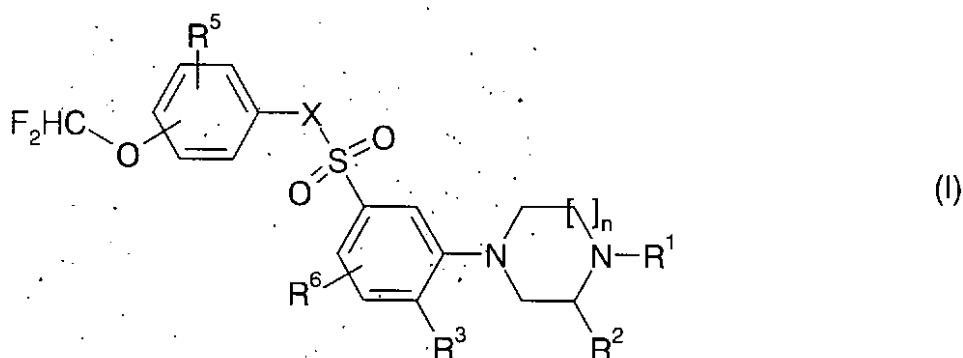
Un objeto de la presente invención comprende proporcionar compuestos que tienen una gran afinidad por el receptor 5-HT₆. Otro objeto de la presente invención comprende proveer compuestos que se unen selectivamente al receptor 5-HT₆.

Los compuestos también deberían tener un buen perfil farmacológico, por ejemplo

una buena biodisponibilidad y/o una buena estabilidad metabólica.

Resumen de la Invención

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



donde

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

R^6 es hidrógeno, flúor o cloro; y

n es 1 ó 2,

y sales de adición ácida y N-óxidos fisiológicamente tolerados de las mismas.

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

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

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 ácida y los N-óxidos de los mismos, fisiológicamente tolerados, son moduladores del receptor 5-HT₆.

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.

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 de para tratar dichos trastornos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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.

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 ácida con ácidos

fisiológicamente tolerados. Los ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados comprenden ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, los ácidos C_1 - C_4 -alquilsulfónicos, tal 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.

La invención también se relaciona con los N-óxidos de los compuestos de la fórmula (I) o (I'), siempre que dichos compuestos contienen 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 prefijo C_n - C_m indica en cada caso la cantidad posible de átomos de carbono en el grupo.

Según se utiliza en la presente, C_1 - C_4 alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1, 2, 3 ó 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 (= tert.-butilo).

Según se utiliza en la presente, C_1 - C_2 alquilo fluorado es un grupo alquilo de cadena lineal con 1 ó 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, C_1 - C_2 alcoxi es un grupo alquilo de cadena lineal con 1 ó 2 átomos de carbono que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, es decir, metoxi y etoxi.

Según se utiliza en la presente, C₁-C₂ alcoxi 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.

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

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 realizaciones particulares de los compuestos de la fórmula (I) o (I').

X es un enlace o un grupo N-R⁴. Una primera realización 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.

R¹ es hidrógeno o metilo. Una segunda realización 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 realización 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.

R² es hidrógeno o metilo. Una tercera realización 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.

Otra realización 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 realización 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 realización 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 R^2 es metilo y donde el átomo de carbono que se une a R^2 tiene configuración R.

Se prefieren igualmente las mezclas de compuestos de la presente invención, donde el átomo de carbono que se une a R^2 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 $CH-R^2$ y de el compuesto I o I' que tiene configuración S con respecto a $CH-R^2$.

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

R^3 es hidrógeno, C_1-C_3 alquilo (por ejemplo metilo), flúor, C_1-C_2 alcoxi (por ejemplo metoxi) o C_1-C_2 alcoxi fluorado.

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 R^3 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 R^3 es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno.

R^4 es hidrógeno, C_1-C_4 alquilo (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo), C_3-C_4 cicloalquilo, o C_3-C_4 cicloalquil- CH_2 - (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 R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilmetilo. Se da más preferencia a los compuestos de la presente invención, donde R^4 es hidrógeno.

R^5 es hidrógeno, flúor, C_1 - C_2 alquilo (por ejemplo metilo), C_1 - C_2 alquilo fluorado, C_1 - C_2 alcoxi (por ejemplo metoxi) o C_1 - C_2 alcoxi fluorado.

R^5 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 R^5 es cloro. En una realización particularmente preferida de la invención, R^5 es hidrógeno. En otra realización particularmente preferida de la invención, R^5 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 R^5 es flúor. Asimismo, se da preferencia a los compuestos de fórmula I o I', en donde R^5 es cloro.

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

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 R^3 es metilo o metoxi y R^6 es hidrógeno, o R^3 es metilo o metoxi y R^6 es flúor ubicado en la posición 5 o 6 del anillo benceno, o R^3 y R^6 son ambos hidrógeno o R^3 es hidrógeno y R^6 es flúor ubicado en la posición 5 o 6 del anillo benceno.

De acuerdo con una realización particular adicional, R^5 y R^6 son hidrógeno, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en C_1 - C_2 alquilo (por ejemplo metilo) y C_1 - C_2 alcoxi (por ejemplo metoxi), y R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo), o ciclopropilmetilo.

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

Una realización 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

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular metilo o metoxi;

y

R^4 es hidrógeno.

Otra realización 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

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular metilo o metoxi;

y

R^4 es metilo.

Otra realización 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

R^1 es metilo;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular metilo o metoxi;

y

R^4 es hidrógeno.

Otra realización 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

R^1 es metilo;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular metilo o metoxi;

y

R^4 es metilo.

Una realización particularmente preferida le 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

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R^4 es hidrógeno.

Otra realización particularmente preferida Si 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

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R^4 es metilo.

Otra realización 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, donde

R^1 es metilo;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R^4 es hidrógeno.

Otra realización 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, donde

R^1 es metilo;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R^4 es metilo.

Entre los compuestos de las realizaciones la, lb, lc, ld, le, lf, lg y lh, se da preferencia a aquellos donde los radicales R^5 y R^6 de la fórmula I son ambos hidrógeno.

Entre los compuestos de las realizaciones la, lb, lc, ld, le, lf, lg y lh, se da preferencia asimismo a aquellos donde el radical R^5 de la fórmula I es hidrógeno y donde el radical R^6 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 las realizaciones la, lb, lc, ld, le, lf, lg y lh, se da preferencia asimismo a aquellos donde el radical R^5 de la fórmula I es metoxi y donde el radical R^6 de la fórmula I es hidrógeno.

Entre los compuestos de las realizaciones la, lb, lc, ld, le, lf, lg y lh, se da preferencia asimismo a aquellos donde el radical R^5 de la fórmula I es metoxi y donde el radical R^6 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 las realizaciones la, lb, lc, ld, le, lf, lg y lh, se da preferencia asimismo a aquellos donde el radical R^5 de la fórmula I es difluorometoxi y donde el radical R^6 de la fórmula I es hidrógeno.

Entre los compuestos de las realizaciones la, lb, lc, ld, le, lf, lg y lh, se da preferencia asimismo a aquellos donde el radical R^5 de la fórmula I es difluorometoxi y donde el radical R^6 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 las realizaciones la, lb, lc, ld, le, lf, lg y lh, se da preferencia asimismo a aquellos donde el radical R^5 de la fórmula I es cloro y donde el

radical R^6 de la fórmula I es hidrógeno.

Entre los compuestos de las realizaciones Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig y Ih, se da preferencia asimismo a aquellos donde el radical R^5 de la fórmula I es fluor y donde el radical R^6 de la fórmula I es hidrógeno.

Entre los compuestos de las realizaciones Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig y Ih, se da preferencia asimismo a aquellos donde el radical R^5 de la fórmula I es difluorometoxi y donde el radical R^6 de la fórmula I es hidrógeno.

Una realización 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, donde

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular metilo o metoxi;

y

R^4 es hidrógeno.

Otra realización 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

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metilo;

R^3 es metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular metilo o metoxi;

y

R^4 es hidrógeno.

Otra realización 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

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular metilo o metoxi;

y

R^4 es metilo.

Otra realización 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

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metilo;

R^3 es metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular metilo o metoxi;

y

R^4 es metilo.

Una realización 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

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R^4 es hidrógeno.

Otra realización 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

R^1 es hidrógeno;

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno o flúor, en particular hidrógeno; y

R^4 es hidrógeno.

Otra realización 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.

Otra realización particularmente preferida I'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.

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

Entre los compuestos de las realizaciones I'a, I'b, I'c, I'd, I'e, I'f, I'g y I'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 realizaciones I'a, I'b, I'c, I'd, I'e, I'f, I'g y I'h, 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 OCHF_2 .

Entre los compuestos de la fórmula I, en particular Entre los compuestos de las realizaciones 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 orto 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 posición para con respecto a X, o en posición para con respecto al radical OCHF_2 .

Entre los compuestos de la fórmula I, en particular Entre los compuestos de las realizaciones 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.

Entre los compuestos de la fórmula I', en particular entre los compuestos de las realizaciones 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.

Entre los compuestos de la fórmula I', en particular entre los compuestos de las realizaciones 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 R⁵ es hidrógeno.

Una realización 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

X es un enlace o un grupo N-R⁴;

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es hidrógeno o metilo, en particular hidrógeno;

R³ es hidrógeno, C₁-C₂ alquilo, flúor, C₁-C₂ alcoxi o fluorado C₁-C₂ alcoxi, preferentemente hidrógeno, metilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, en particular hidrógeno, metilo o metoxi;

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

R⁵ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi y más preferentemente hidrógeno, metilo o metoxi;

R⁶ es hidrógeno o flúor, que está ubicado en posición 5 o 6 del anillo benceno; y

n es 1 ó 2.

Otra realización 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

X es un enlace o un grupo N-R⁴;

R¹ es hidrógeno o metilo, preferentemente hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno, C₁-C₂ alquilo o C₁-C₂ alcoxi, preferentemente hidrógeno, metilo o metoxi, en particular metilo o metoxi;

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

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 ó 2, preferentemente 1.

Otra realización 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

X es un grupo $N-R^4$;

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es C_1-C_2 alquilo o C_1-C_2 alcoxi, preferentemente metilo o metoxi;

R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno; y

n es 1.

Otra realización 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

X es un grupo $N-R^4$;

R^1 es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es C_1-C_2 alquilo o C_1-C_2 alcoxi, preferentemente metilo o metoxi;

R^4 es hidrógeno;

R^5 es cloro;

R^6 es hidrógeno; y

n es 1.

Otra realización 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

X es un grupo N-R⁴;

5 R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es C₁-C₂ alquilo o C₁-C₂ alcoxi, preferentemente metilo o metoxi;

R⁴ es hidrógeno;

R⁵ es flúor;

10 R⁶ es hidrógeno; y

n es 1.

Otra realización 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

15 X es un grupo N-R⁴;

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es C₁-C₂ alquilo o C₁-C₂ alcoxi, preferentemente metilo o metoxi;

R⁴ es hidrógeno;

20 R⁵ es difluorometoxi;

R⁶ es hidrógeno; y

n es 1.

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 R⁶ es hidrógeno, y los significados de X, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ y la posición de R⁵ y de la porción OCHF₂- en el anillo benceno se indican en la siguiente tabla A:

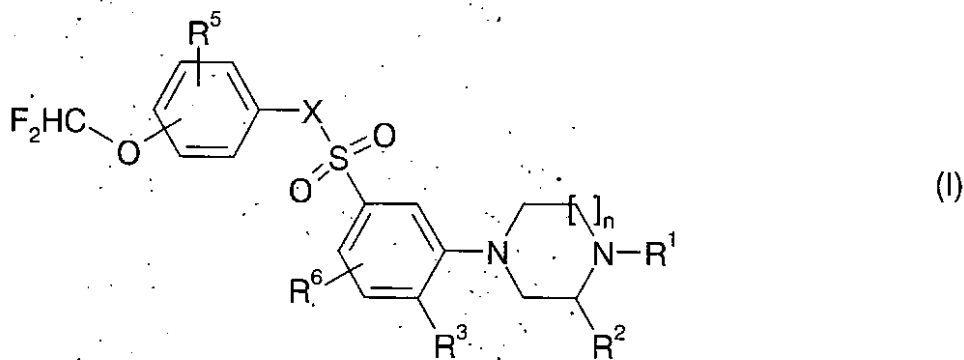


Tabla A

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ 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
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)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
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

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
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)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
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)
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)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
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)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
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)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ 2*	R ⁵
138.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NH	orto	Cl (para a NH)
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)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF 2*	R ⁵
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

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
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)
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

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
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

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF 2*	R ⁵
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)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ 2*	R ⁵
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)
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)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ 2*	R ⁵
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)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ 2*	R ⁵
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)
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)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ 2*	R ⁵
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)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF 2*	R ⁵
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

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ 2*	R ⁵
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)
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

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ 2*	R ⁵
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
401.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
402.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
403.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
404.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
405.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
406.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
407.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ 2*	R ⁵
408.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
409.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
410.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
411.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
412.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
413.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
414.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
415.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
416.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
417.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
418.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
419.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
420.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
421.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
422.	2	H	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
423.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
424.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
425.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
426.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
427.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
428.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
429.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
430.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
431.	2	H	H	OCHF ₂	enlace	orto	H

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ 2*	R ⁵
432.	2	H	H	OCHF ₂	enlace	meta	H
433.	2	H	H	OCHF ₂	enlace	para	H
434.	2	H	H	OCHF ₂	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
435.	2	H	H	OCHF ₂	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
436.	2	H	H	OCHF ₂	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
437.	2	H	H	OCHF ₂	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
438.	2	H	H	OCHF ₂	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
439.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	orto	H
440.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	meta	H
441.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	para	H
442.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
443.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
444.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
445.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
446.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
447.	1	H	H	CH ₃	NH	orto	H
448.	1	H	H	CH ₃	NH	meta	H
449.	1	H	H	CH ₃	NH	para	H
450.	1	H	H	CH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
451.	1	H	H	CH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
452.	1	H	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
453.	1	H	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
454.	1	H	H	CH ₃	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
455.	1	H	H	CH ₃	NH	orto	Cl (para a NH)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ 2*	R ⁵
456.	1	H	H	CH ₃	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
457.	1	H	H	CH ₃	NH	orto	F (para a NH)
458.	1	H	H	CH ₃	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
459.	1	H	H	CH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para to NH)
460.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	H
461.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	H
462.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	para	H
463.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
464.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
465.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
466.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
467.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
468.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	Cl (para a NH)
469.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
470.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	F (para a NH)
471.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
472.	1	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
473.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	H
474.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	H
475.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	para	H
476.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
477.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
478.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
479.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
480.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
481.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
482.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
483.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	F (para a X)
484.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
485.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
486.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	H
487.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	H
488.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	para	H
489.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
490.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
491.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
492.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
493.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
494.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
495.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
496.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	F (para a X)
497.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
498.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
499.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	H
500.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	H
501.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	para	H
502.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
503.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
504.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
505.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
506.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
507.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	H
508.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	H
509.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	para	H
510.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
511.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
512.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
513.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
514.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
515.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
516.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
517.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
518.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
519.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
520.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
521.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
522.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
523.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
524.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
525.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
526.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
527.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
528.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
529.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
530.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
531.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
532.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
533.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
534.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
535.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
536.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
537.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
538.	1	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
539.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
540.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
541.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
542.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
543.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
544.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
545.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
546.	1	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
547.	1	H	H	CH ₃	enlace	orto	H
548.	1	H	H	CH ₃	enlace	meta	H
549.	1	H	H	CH ₃	enlace	para	H
550.	1	H	H	CH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
551.	1	H	H	CH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
552.	1	H	H	CH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
553.	1	H	H	CH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
554.	1	H	H	CH ₃	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
555.	1	CH ₃	H	CH ₃	enlace	orto	H
556.	1	CH ₃	H	CH ₃	enlace	meta	H
557.	1	CH ₃	H	CH ₃	enlace	para	H
558.	1	CH ₃	H	CH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
559.	1	CH ₃	H	CH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
560.	1	CH ₃	H	CH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
561.	1	CH ₃	H	CH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
562.	1	CH ₃	H	CH ₃	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
563.	2	H	H	CH ₃	NH	orto	H
564.	2	H	H	CH ₃	NH	meta	H
565.	2	H	H	CH ₃	NH	para	H
566.	2	H	H	CH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
567.	2	H	H	CH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
568.	2	H	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
569.	2	H	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
570.	2	H	H	CH ₃	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
571.	2	H	H	CH ₃	NH	orto	Cl (para a NH)
572.	2	H	H	CH ₃	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
573.	2	H	H	CH ₃	NH	orto	F (para a NH)
574.	2	H	H	CH ₃	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
575.	2	H	H	CH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
576.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	H
577.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	H
578.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	para	H
579.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
580.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
581.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
582.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
583.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
584.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	Cl (para a NH)
585.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
586.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	F (para a NH)
587.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
588.	2	CH ₃	H	CH ₃	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
589.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	H
590.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	H
591.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	para	H
592.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
593.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
594.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
595.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
596.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
597.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
598.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
599.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	F (para a X)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
600.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
601.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
602.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	H
603.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	H
604.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	para	H
605.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
606.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
607.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
608.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
609.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
610.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
611.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
612.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	F (para a X)
613.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
614.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
615.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	H
616.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	H
617.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	para	H
618.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
619.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
620.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
621.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
622.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
623.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	H

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF 2*	R ⁵
624.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	H
625.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	para	H
626.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
627.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
628.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
629.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
630.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
631.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
632.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
633.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
634.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
635.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
636.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
637.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
638.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
639.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
640.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
641.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
642.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
643.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
644.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
645.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
646.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
647.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ 2*	R ⁵
648.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
649.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
650.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
651.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
652.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
653.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
654.	2	H	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
655.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
656.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
657.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
658.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
659.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
660.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
661.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
662.	2	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
663.	2	H	H	CH ₃	enlace	orto	H
664.	2	H	H	CH ₃	enlace	meta	H
665.	2	H	H	CH ₃	enlace	para	H
666.	2	H	H	CH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
667.	2	H	H	CH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
668.	2	H	H	CH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
669.	2	H	H	CH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
670.	2	H	H	CH ₃	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
671.	2	CH ₃	H	CH ₃	enlace	orto	H

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
672.	2	CH ₃	H	CH ₃	enlace	meta	H
673.	2	CH ₃	H	CH ₃	enlace	para	H
674.	2	CH ₃	H	CH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
675.	2	CH ₃	H	CH ₃	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
676.	2	CH ₃	H	CH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
677.	2	CH ₃	H	CH ₃	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
678.	2	CH ₃	H	CH ₃	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
679.	1	H	H	F	NH	orto	H
680.	1	H	H	F	NH	meta	H
681.	1	H	H	F	NH	para	H
682.	1	H	H	F	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
683.	1	H	H	F	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
684.	1	H	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
685.	1	H	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
686.	1	H	H	F	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
687.	1	H	H	F	NH	orto	Cl (para a NH)
688.	1	H	H	F	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
689.	1	H	H	F	NH	orto	F (para a NH)
690.	1	H	H	F	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
691.	1	H	H	F	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
692.	1	CH ₃	H	F	NH	orto	H
693.	1	CH ₃	H	F	NH	meta	H
694.	1	CH ₃	H	F	NH	para	H
695.	1	CH ₃	H	F	NH	orto	CH ₃ (para a NH)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
696.	1	CH ₃	H	F	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
697.	1	CH ₃	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
698.	1	CH ₃	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
699.	1	CH ₃	H	F	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
700.	1	CH ₃	H	F	NH	orto	Cl (para a NH)
701.	1	CH ₃	H	F	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
702.	1	CH ₃	H	F	NH	orto	F (para a NH)
703.	1	CH ₃	H	F	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
704.	1	CH ₃	H	F	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
705.	1	H	H	F	NCH ₃	orto	H
706.	1	H	H	F	NCH ₃	meta	H
707.	1	H	H	F	NCH ₃	para	H
708.	1	H	H	F	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
709.	1	H	H	F	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
710.	1	H	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
711.	1	H	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
712.	1	H	H	F	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
713.	1	H	H	F	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
714.	1	H	H	F	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
715.	1	H	H	F	NCH ₃	orto	F (para a X)
716.	1	H	H	F	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
717.	1	H	H	F	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
718.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	H
719.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	H

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
720.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	para	H
721.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
722.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
723.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
724.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
725.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
726.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
727.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
728.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	F (para a X)
729.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
730.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
731.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	H
732.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	H
733.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	para	H
734.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
735.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
736.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
737.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
738.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
739.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	H
740.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	H
741.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	para	H
742.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
743.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF 2*	R ⁵
744.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
745.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
746.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
747.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
748.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
749.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
750.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
751.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
752.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
753.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
754.	1	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
755.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
756.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
757.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
758.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
759.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
760.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
761.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
762.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
763.	1	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
764.	1	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
765.	1	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
766.	1	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
767.	1	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF 2*	R ⁵
768.	1	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
769.	1	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo.	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
770.	1	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
771.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
772.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
773.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
774.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
775.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
776.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
777.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
778.	1	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
779.	1	H	H	F	enlace	orto	H
780.	1	H	H	F	enlace	meta	H
781.	1	H	H	F	enlace	para	H
782.	1	H	H	F	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
783.	1	H	H	F	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
784.	1	H	H	F	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
785.	1	H	H	F	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
786.	1	H	H	F	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
787.	1	CH ₃	H	F	enlace	orto	H
788.	1	CH ₃	H	F	enlace	meta	H
789.	1	CH ₃	H	F	enlace	para	H
790.	1	CH ₃	H	F	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
791.	1	CH ₃	H	F	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
792.	1	CH ₃	H	F	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
793.	1	CH ₃	H	F	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
794.	1	CH ₃	H	F	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
795.	2	H	H	F	NH	orto	H
796.	2	H	H	F	NH	meta	H
797.	2	H	H	F	NH	para	H
798.	2	H	H	F	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
799.	2	H	H	F	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
800.	2	H	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
801.	2	H	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
802.	2	H	H	F	NH	meta	CH ₃ (para a NH)
803.	2	H	H	F	NH	orto	Cl (para a NH)
804.	2	H	H	F	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
805.	2	H	H	F	NH	orto	F (para a NH)
806.	2	H	H	F	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
807.	2	H	H	F	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
808.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	H
809.	2	CH ₃	H	F	NH	meta	H
810.	2	CH ₃	H	F	NH	para	H
811.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	CH ₃ (para a NH)
812.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
813.	2	CH ₃	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para a NH)
814.	2	CH ₃	H	F	NH	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
815.	2	CH ₃	H	F	NH	meta	CH ₃ (para a NH)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ 2*	R ⁵
816.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	Cl (para a NH)
817.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
818.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	F (para a NH)
819.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
820.	2	CH ₃	H	F	NH	meta	OCHF ₂ (para a NH)
821.	2	H	H	F	NCH ₃	orto	H
822.	2	H	H	F	NCH ₃	meta	H
823.	2	H	H	F	NCH ₃	para	H
824.	2	H	H	F	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
825.	2	H	H	F	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
826.	2	H	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
827.	2	H	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
828.	2	H	H	F	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
829.	2	H	H	F	NCH ₃	orto	Cl (para a X)
830.	2	H	H	F	NCH ₃	orto	Cl (para a OCHF ₂)
831.	2	H	H	F	NCH ₃	orto	F (para a X)
832.	2	H	H	F	NCH ₃	orto	F (para a OCHF ₂)
833.	2	H	H	F	NCH ₃	meta	OCHF ₂ (para a X)
834.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	H
835.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	H
836.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	para	H
837.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
838.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
839.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ [*]	R ⁵
840.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
841.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
842.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	Cl (para a X)
843.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	Cl (para a OCHF ₂)
844.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	F (para a X)
845.	2	CH ₃	H	F	NH	orto	F (para a OCHF ₂)
846.	2	CH ₃	H	F	NH	meta	OCHF ₂ (para a X)
847.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	H
848.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	H
849.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	para	H
850.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
851.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
852.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
853.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
854.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
855.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	H
856.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	H
857.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	para	H
858.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
859.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
860.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
861.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
862.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
863.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF 2*	R ⁵
864.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
865.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
866.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
867.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
868.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
869.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
870.	2	H	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
871.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	H
872.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	H
873.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	para	H
874.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a X)
875.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
876.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a X)
877.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
878.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂) ₂ CH ₃	meta	CH ₃ (para a X)
879.	2	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H
880.	2	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
881.	2	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
882.	2	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
883.	2	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
884.	2	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	Meta	OCH ₃ (para a X)
885.	2	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
886.	2	H	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
887.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	H

Nro.	n	R ¹	R ²	R ³	X	OCHF ₂ 2*	R ⁵
888.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	H
889.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	para	H
890.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a X)
891.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
892.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a X)
893.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
894.	2	CH ₃	H	F	N(CH ₂)-ciclopropilo	meta	CH ₃ (para a X)
895.	2	H	H	F	enlace	orto	H
896.	2	H	H	F	enlace	meta	H
897.	2	H	H	F	enlace	para	H
898.	2	H	H	F	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
899.	2	H	H	F	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
900.	2	H	H	F	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
901.	2	H	H	F	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
902.	2	H	H	F	enlace	meta	CH ₃ (para a X)
903.	2	CH ₃	H	F	enlace	orto	H
904.	2	CH ₃	H	F	enlace	meta	H
905.	2	CH ₃	H	F	enlace	para	H
906.	2	CH ₃	H	F	enlace	orto	CH ₃ (para a X)
907.	2	CH ₃	H	F	enlace	orto	CH ₃ (para a OCHF ₂)
908.	2	CH ₃	H	F	enlace	meta	OCH ₃ (para a X)
909.	2	CH ₃	H	F	enlace	meta	OCH ₃ (para a OCHF ₂)
910.	2	CH ₃	H	F	enlace	meta	CH ₃ (para a X)

* Posición de OCHF₂ versus 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 R^5 y R^6 son hidrógeno, y los significados de X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n y la posición de X se indican en la siguiente tabla B:

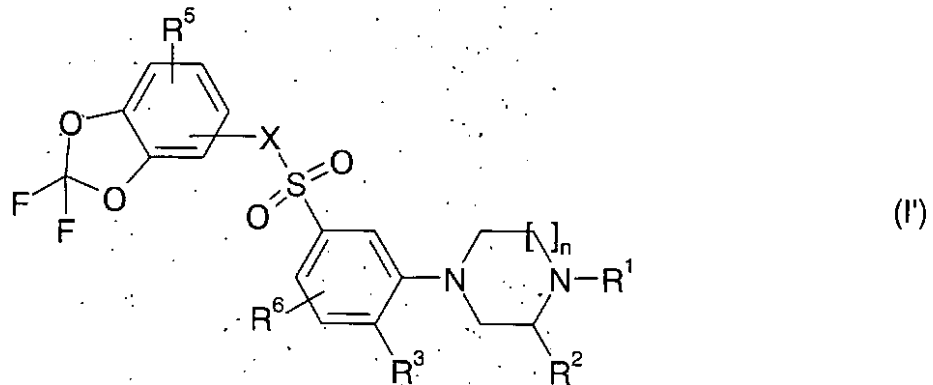


Tabla B:

	n	R^1	R^2	R^3	X	Posición de X vs. difluorodioxolano
911.	1	H	H	OCH_3	NH	orto
912.	1	H	H	OCH_3	NH	meta
913.	1	CH_3	H	OCH_3	NH	orto
914.	1	CH_3	H	OCH_3	NH	meta
915.	2	H	H	OCH_3	NH	orto
916.	2	H	H	OCH_3	NH	meta
917.	2	CH_3	H	OCH_3	NH	orto
918.	2	CH_3	H	OCH_3	NH	meta
919.	1	H	H	OCH_3	NCH_3	orto
920.	1	H	H	OCH_3	NCH_3	meta
921.	1	CH_3	H	OCH_3	NCH_3	orto
922.	1	CH_3	H	OCH_3	NCH_3	meta
923.	2	H	H	OCH_3	NCH_3	orto

	n	R ¹	R ²	R ³	X	Posición de X vs. difluorodioxolano
924.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₃	meta
925.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	orto
926.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₃	meta
927.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto
928.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
929.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto
930.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
931.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto
932.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
933.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto
934.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
935.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
936.	1	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
937.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
938.	1	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
939.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
940.	2	H	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
941.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
942.	2	CH ₃	H	OCH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
943.	1	H	H	OCH ₃	Enlace	meta
944.	1	CH ₃	H	OCH ₃	Enlace	orto
945.	1	CH ₃	H	OCH ₃	Enlace	meta
946.	2	H	H	OCH ₃	Enlace	orto
947.	2	H	H	OCH ₃	Enlace	meta

	n	R ¹	R ²	R ³	X	Posición de X vs. difluorodioxolano
948.	2	CH ₃	H	OCH ₃	Enlace	orto
949.	2	CH ₃	H	OCH ₃	Enlace	meta
950.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto
951.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta
952.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto
953.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta
954.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto
955.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta
956.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	orto
957.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₃	meta
958.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto
959.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta
960.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto
961.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta
962.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto
963.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta
964.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	orto
965.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₃	meta
966.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
967.	1	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
968.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
969.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
970.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
971.	2	H	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta

	n	R ¹	R ²	R ³	X	Posición de X vs. difluorodioxolano
972.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
973.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
974.	1	H	H	OCHF ₂	Enlace	meta
975.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	Enlace	orto
976.	1	CH ₃	H	OCHF ₂	Enlace	meta
977.	2	H	H	OCHF ₂	Enlace	orto
978.	2	H	H	OCHF ₂	Enlace	meta
979.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	Enlace	orto
980.	2	CH ₃	H	OCHF ₂	Enlace	meta
981.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto
982.	1	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta
983.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto
984.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta
985.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	orto
986.	2	H	H	CH ₃	NCH ₃	meta
987.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	orto
988.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₃	meta
989.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto
990.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
991.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto
992.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
993.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto
994.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
995.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	orto

	n	R ¹	R ²	R ³	X	Posición de X vs. difluorodioxolano
996.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₃	meta
997.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
998.	1	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
999.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
1000.	1	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1001.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
1002.	2	H	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1003.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
1004.	2	CH ₃	H	CH ₃	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1005.	1	H	H	CH ₃	Enlace	meta
1006.	1	CH ₃	H	CH ₃	Enlace	orto
1007.	1	CH ₃	H	CH ₃	Enlace	meta
1008.	2	H	H	CH ₃	Enlace	orto
1009.	2	H	H	CH ₃	Enlace	meta
1010.	2	CH ₃	H	CH ₃	Enlace	orto
1011.	2	CH ₃	H	CH ₃	Enlace	meta
1012.	1	H	H	F	NCH ₃	orto
1013.	1	H	H	F	NCH ₃	meta
1014.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto
1015.	1	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta
1016.	2	H	H	F	NCH ₃	orto
1017.	2	H	H	F	NCH ₃	meta
1018.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	orto
1019.	2	CH ₃	H	F	NCH ₃	meta

	n	R ¹	R ²	R ³	X	Posición de X vs. difluorodioxolano
1020.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto
1021.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta
1022.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto
1023.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta
1024.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto
1025.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta
1026.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	orto
1027.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₃	meta
1028.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
1029.	1	H	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1030.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
1031.	1	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1032.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
1033.	2	H	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1034.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	orto
1035.	2	CH ₃	H	F	NCH ₂ CH ₂ CH ₃	meta
1036.	1	H	H	F	Enlace	meta
1037.	1	CH ₃	H	F	Enlace	orto
1038.	1	CH ₃	H	F	Enlace	meta
1039.	2	H	H	F	Enlace	orto
1040.	2	H	H	F	Enlace	meta
1041.	2	CH ₃	H	F	Enlace	orto
1042.	2	CH ₃	H	F	Enlace	meta

Tabla C.

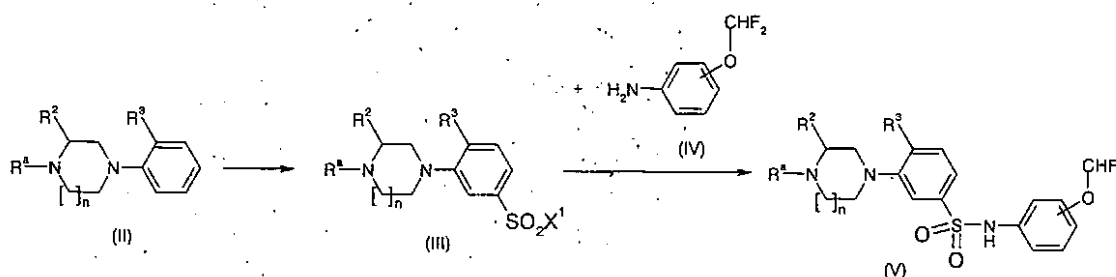
Otros ejemplos son los compuestos de fórmula I, en donde R^6 es hidrógeno, n, R^1 , R^3 , X y R^5 son como se definieron en las filas de la Tabla A, en donde R^2 es metilo en vez de hidrógeno (compuestos 1061 a 1988) y sales de adición ácida y N-óxidos fisiológicamente tolerados de las mismas.

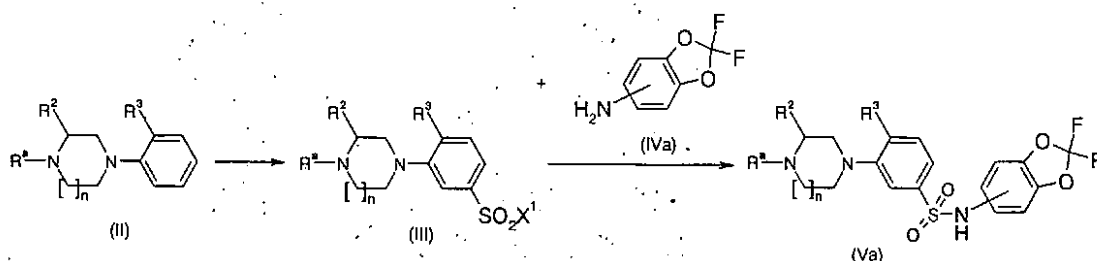
Tabla D.

Otros ejemplos son los compuestos de fórmula I', en donde R^5 y R^6 son hidrógeno, n, R^1 , R^3 y X son como se definieron en las filas de la B, en donde R^2 es metilo en vez de hidrógeno (compuestos 1989 a 2120) y sales de adición ácida y N-óxidos fisiológicamente tolerados de las mismas.

Los compuestos I y I' de acuerdo con la invención se preparan a de maneja análoga a los métodos conocidos de la literatura. 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 R^3 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.

Esquema 1:



Esquema 1a:

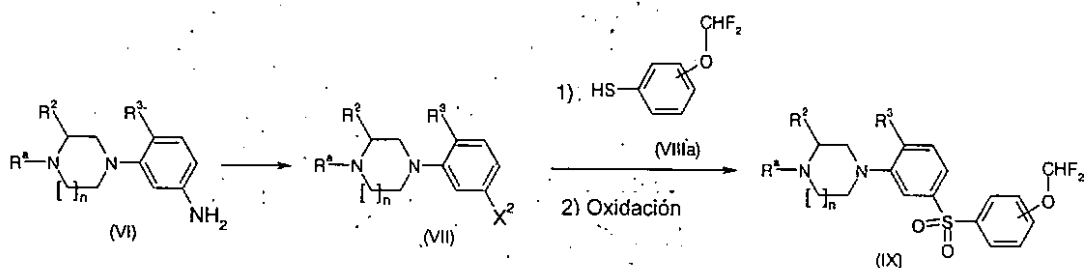
En los esquemas 1 y 1a, n, R² y R³ son como se definen en la presente. R^a es un grupo protector de nitrógeno o metilo. Los grupos N-protectores adecuados se describen, por ejemplo, en P.J. Kocienski "Protecting Groups", 2^a ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, páginas 186-237 y en la literatura citada en la misma. Los ejemplos preferidos de grupos N-protectores son, por ejemplo, grupos oxicarbonilo tal como C₁-C₆-alcoxicarbonilo, por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y Boc (ter-butoxicarbonilo) y otros grupos oxicarbonilo tales como beniloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y 2-trimetilsililetoxicarbonilo (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 nucleofílicamente, en particular un átomo de halógeno y, en especial, cloro o bromo.

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, iodo o bromo, mediante la reacción de Sandmeyer) por reacción con un compuesto tiofenol 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.).

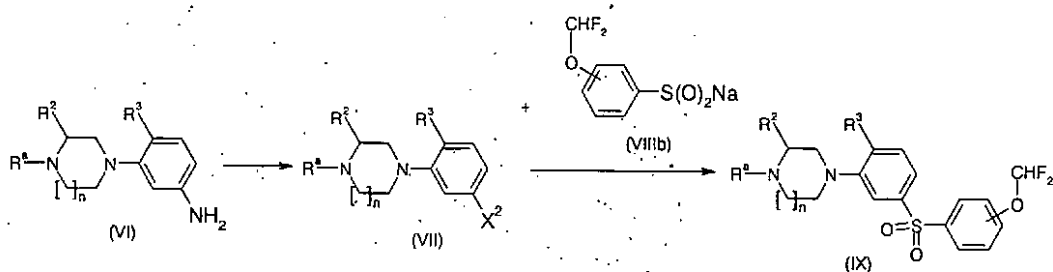
En los esquemas 2 y 3, n, R² y R³ son como se definen en la presente. R^a es un

grupo protector de nitrógeno o metilo.

Esquema 2:

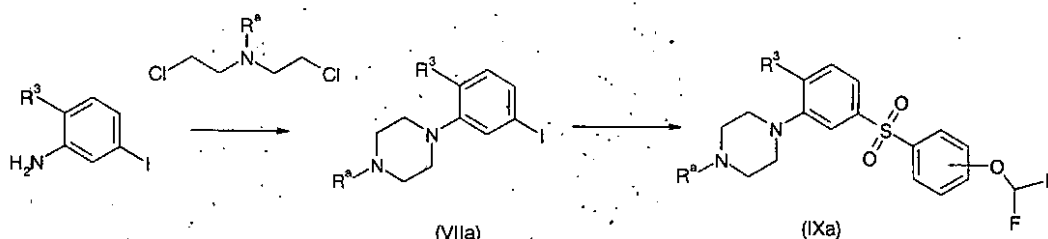


Esquema 3:



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 X^2 es bromo o yodo. Un catalizador de paladio adecuado es tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) ($Pd_2(dba)_3$). 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.

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^1 puede ser, por ejemplo, el grupo p-tolil-sulfonilo.



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

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 literatura 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.

La reacción tiene lugar comúnmente en un solvente inerte, por ejemplo en un éter, tal como dietil éter, diisopropil éter, metil ter-butil éter o tetrahidrofurano, 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

trialquilaminas, tal como trietilamina, o compuestos piridina, tal como piridina, lutidina, 4-dimetilaminopiridina y semejantes. Estos últimos compuestos pueden servir simultáneamente como solventes. Hábitualmente se emplean cantidades por lo menos equimolares de la base auxiliar, en base al compuesto amino II.

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 literatura citada en la misma.

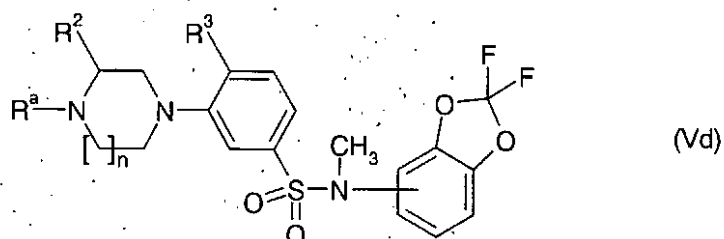
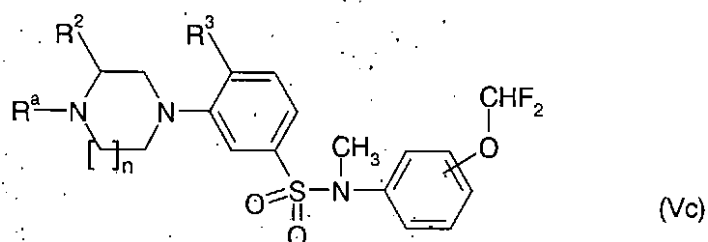
Luego se pueden usar los métodos habituales para hacer reaccionar estos compuestos con un agente metilante, tal como yoduro de metilo o dimetilsulfato, que da como resultado un compuesto de fórmula I o I', respectivamente, en donde R^1 es metilo. Las condiciones de reacción necesarias para esta reacción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

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 tal 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, tetrahidrofuranó o acetonitrilo.

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 remplaza por C₁-C₄ alquilo, C₃-C₄ cicloalquilo, o C₃-C₄ cicloalquil-CH₂-.

Es posible hacer reaccionar el compuesto V o Va con un agente de mutilación, tal como ioduro de metilo o dimetilsulfato para dar un compuesto de la fórmula Vc o Vd, respectivamente, en donde n, R^a, R² y R³ son como se definieron precedentemente.

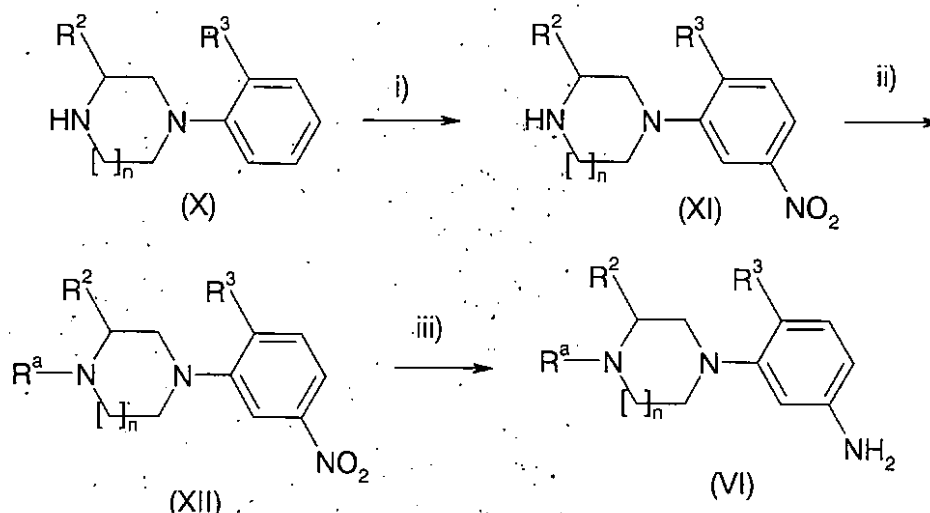


Si en las fórmulas Vc o Vd R^a es un grupo N-protector, el compuesto Vc o Vd, respectivamente, es desprotegido para dar el compuesto de la fórmula general I, en donde R¹ es hidrógeno. La desprotección del compuesto Vc o Vd se puede lograr usando métodos estándar, por ejemplo, mediante los métodos que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

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 definieron precedentemente.

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.

Esquema 4:



En el esquema 4, n , R^a , R^2 y R^3 son como se definen en la presente.

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 US 6.599.904 o en los ejemplos de trabajo de la presente solicitud.

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", 2ª ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000, páginas 186-237 y en la literatura 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 NH_2 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 literatura (véase, por ejemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª ed., J. Wiley & Sons, Nueva York, 1985, página 1183 y la literatura 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, tal como $\text{NiCl}_2(\text{P}(\text{fenilo})_3)_2$ o CoCl_2 , (véase Ono et al. *Chem. Ind. (Londres)*, 1983 página 480), o usando NaBH_2S_3 (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 descriptas 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 ácida de los compuestos I y I' se preparan de la manera conocida mezclando la base libre con el 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 *ter*-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 ó 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 D_2 , α_1 -adrenérgicos y de histamina H_1 , dan origen a menos efectos secundarios que otros ligandos de 5-HT₆ menos selectivos.

Por ejemplo, las selectividades 5-HT₆/ D_2 , 5-HT₆/ α_1 -adrenérgico o 5-HT₆/ H_1 de los compuestos de acuerdo con la presente invención, es decir las proporciones $K_i(D_2)/K_i(5-HT_6)$, $K_i(\alpha_1\text{-adrenérgico})/K_i(5-HT_6)$ o $K_i(H_1)/K_i(5-HT_6)$ 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 D_1 , D_2 y D_4 .

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 psicotrópicas, 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 psicotrópicas, 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 discinéticos y trastornos de tics, por ejemplo, corea de Huntington y síndrome de Gilles-de-la-Tourette, síndromes de vértigo, por ejemplo, vértigo periférico posicional, 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 (diagnosis), 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 fuere 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 sachets, 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 microesferas.

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.

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; conservantes; 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 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.

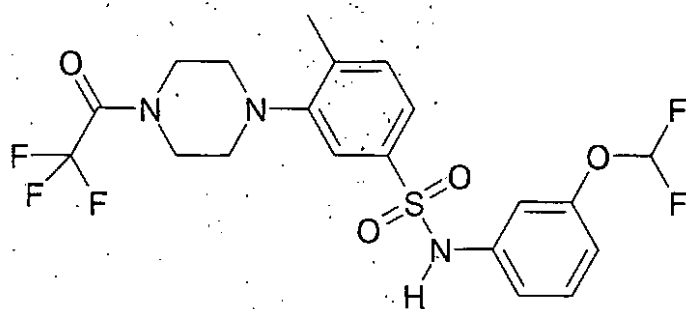
Los compuestos fueron caracterizados ya sea por RMN de protones en d_6 -dimetilsulfóxido o d -cloroformo con un instrumento RMN a 400 MHz o 500 MHz (Bruker AVANCE), o por espectrometría de masa; en general se registraron por HPLC-MS en gradiente rápido sobre material C18 (modo de ionización por electroatomización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

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 ^1H NMR 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).

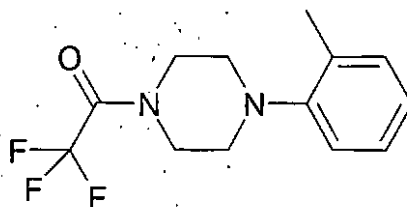
I. Preparación de los compuestos intermediarios V y IX

I.1 Preparación de los compuestos intermediarios V

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



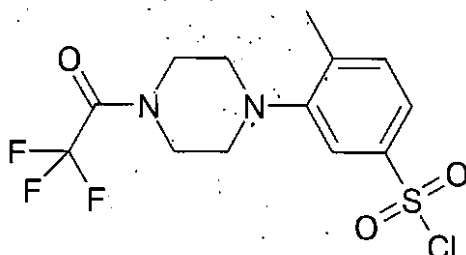
1,1 2,2,2-Trifluoro-1-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etanona



Se disolvieron 29,9 g de anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (104 mmol) en 150 ml de diclorometano, se enfrió a -20°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

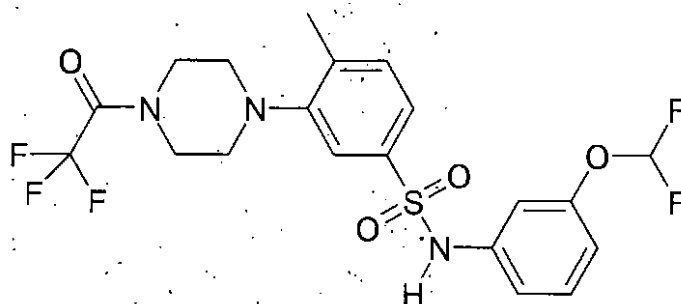
sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó para dar 21,5 g de producto que cristalizó al enfriarse.

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



A una solución de 2 g de 2,2,2-trifluoro-1-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-etanona (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 2 h 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.

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

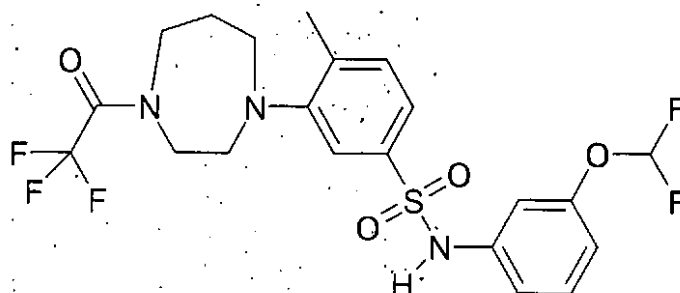


Se disolvieron 0,429 g de 3-(diflorometoxi)-anilina (2,7 mmol) en 5 ml de piridina. Se agregó 1 g de 4-Metil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperazin-1-il]-bencensulfonilcloruro (2,7 mmol) lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h a temperatura

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.

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 C_1-C_4 alquilo, C_3-C_4 cicloalquilo, o C_3-C_4 cicloalquil- CH_2 - (compuestos V o V', respectivamente, con $R^4 = C_1-C_4$ alquilo, C_3-C_4 cicloalquilo, o C_3-C_4 cicloalquil- 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 ter-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, metilioduro. El derivado N-metilado puede luego desprotegerse en la porción piperazina u homopiperazina bajo condiciones ácidas estándar para dar productos finales.

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

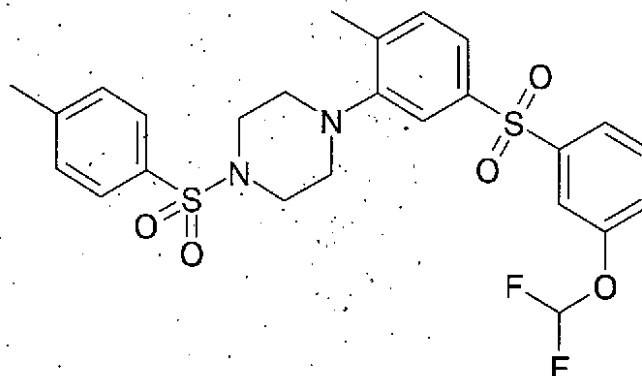


El compuesto puede prepararse como se describe para el EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1 partiendo de 1-o-tolil-[1,4]diazepan disponible comercialmente.

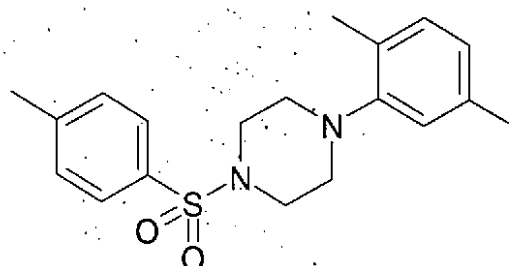
1,2 Preparación de compuestos intermediarios IX

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 3: 1-[5-(3-difluorometoxi-bencensulfonil)-2-metil-fenil]-4-

(toluen-4-sulfonil)-piperazina

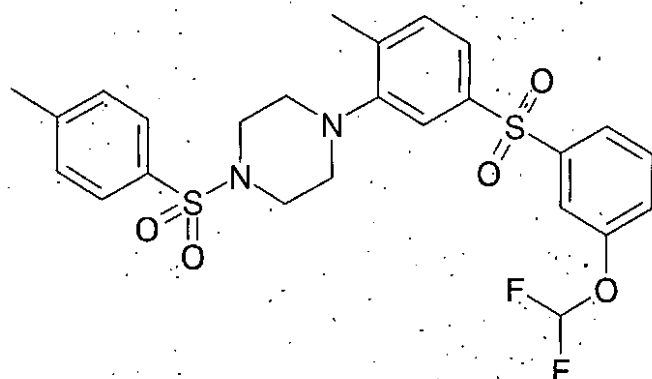


3,1 1-(5-iodo-2-metil-fenil)-4-(toluen-4-sulfonil)-piperazina



Se agitaron 9,97 g de N,N-bis(2-cloroetil)-4-metilbencensulfonamida (30,3 mmol) y 5,03 g de ioduro 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-iodo-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 trituró 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.

3,2 1-[5-(3-difluorometoxi-bencensulfonil)-2-metil-fenil]-4-(toluen-4-sulfonil)-piperazina

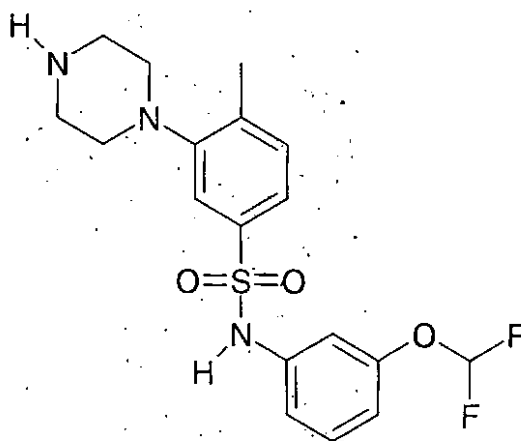


Se agitaron 0,521 g de 1-(5-iodo-2-metil-fenil)-4-(toluen-4-sulfonyl)-piperazina (1,14 mmol), 0,315 g de 3-(difluorometoxi)bencensulfonato de sodio (1,37 mmol), 0,558 g de carbonato de cesio (1,713 mmol), 0,026 g de $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (0,029 mmol), 0,033 g de Xantphos (0,059 mmol) y 0,381 g de 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.

II. Preparación de los compuestos I

Ejemplo 1:

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 6N (16,6 mmol) y la reacción se agitó a 67°C durante 10

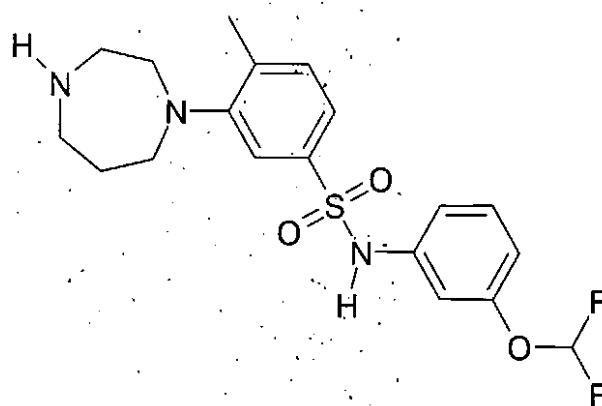
min. Se agregaron 150 ml de agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se convirtió a la sal clorhidrato por adición de HCl en dietiléter. La evaporación a sequedad seguida por disolución del sólido blanco restante en agua y liofilización de la fase acuosa dieron 0,535 g de producto.

ESI-MS: 398,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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



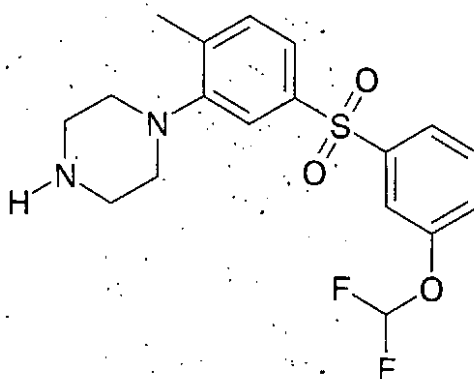
El producto se obtuvo como se describe para el Ejemplo 1 por reacción de N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-[1,4]diazepan-1-il]-bencensulfonamida con hidróxido de sodio acuoso.

ESI-MS: 412,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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

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



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 ácido clorhídrico 2 N en dietiléter dando 0,059 g de producto.

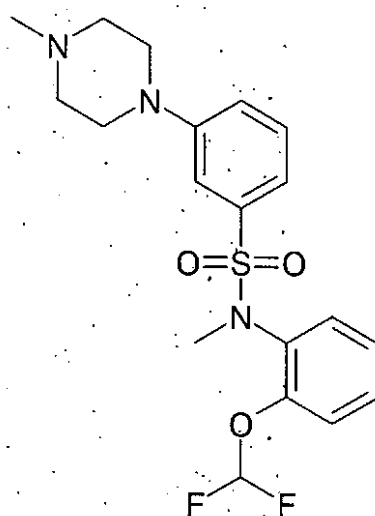
ESI-MS: 383,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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.

Ejemplo 4

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

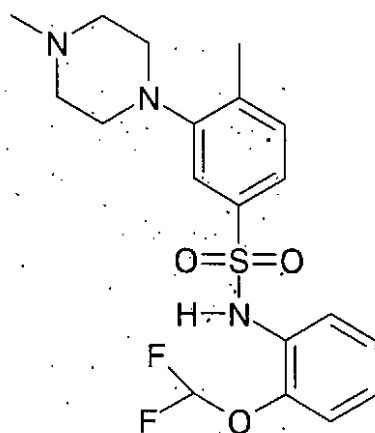


ESI-MS: 412,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [ppm] 6,9-7,5 (varios m, 9H), 3,5 (ancho, 8H), 3,1 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

Ejemplo 5

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



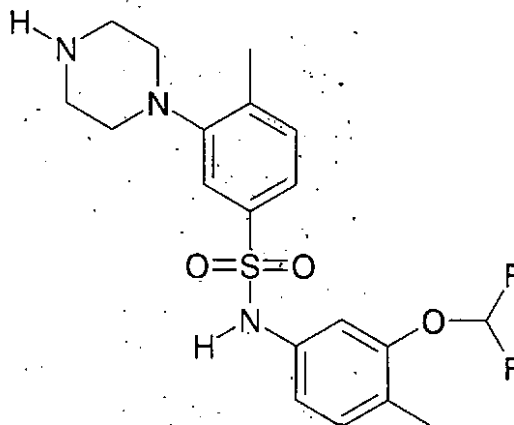
ESI-MS: 412,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 6

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

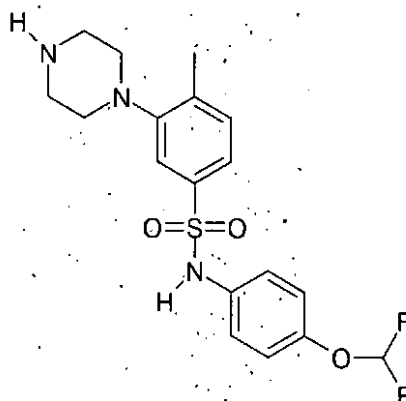
sulfonamida

ESI-MS: 412,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 7

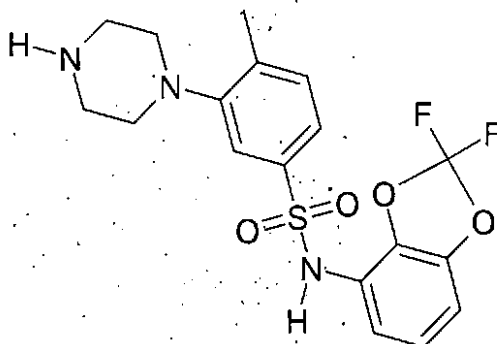
Clorhidrato de N-(4-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida

ESI-MS: 398,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 8

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

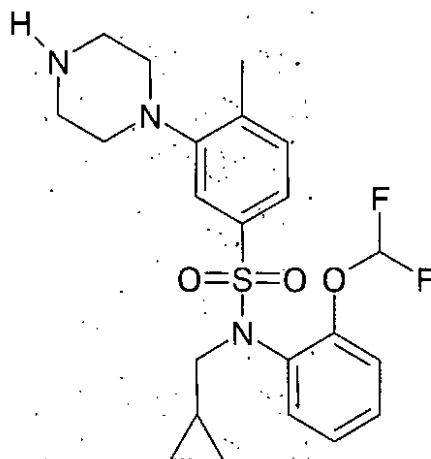


ESI-MS: 412,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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

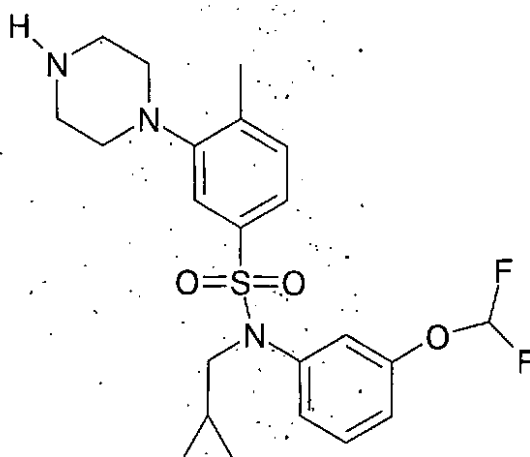


ESI-MS: 452,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 10

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

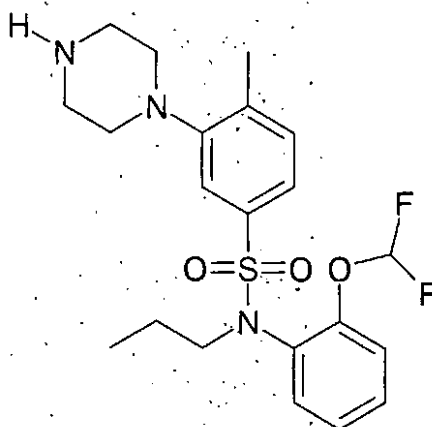


ESI-MS: 452,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 11

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



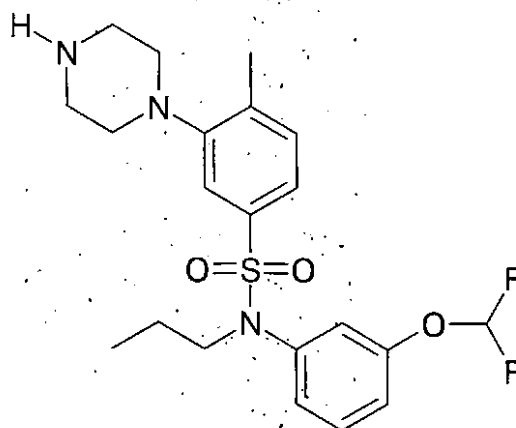
ESI-MS: 440,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 12

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

bencensulfonamida

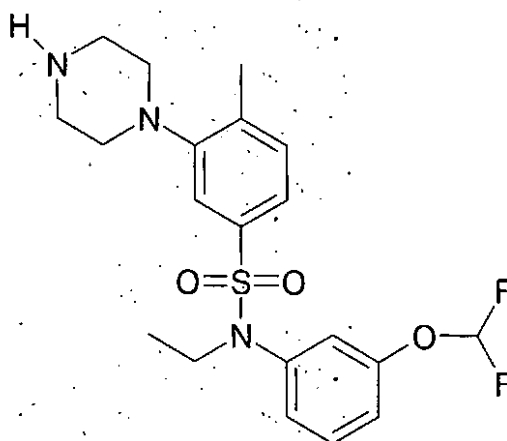


ESI-MS: 440,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 13

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

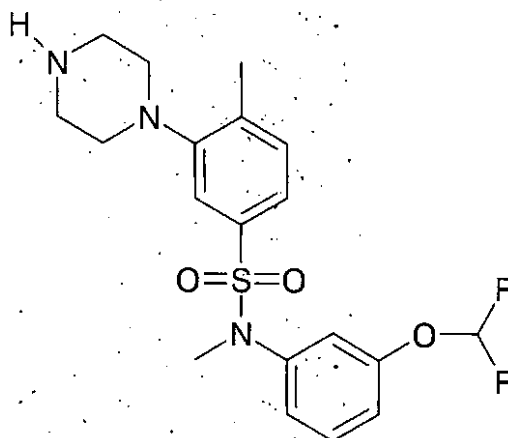


ESI-MS: 426,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 14

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

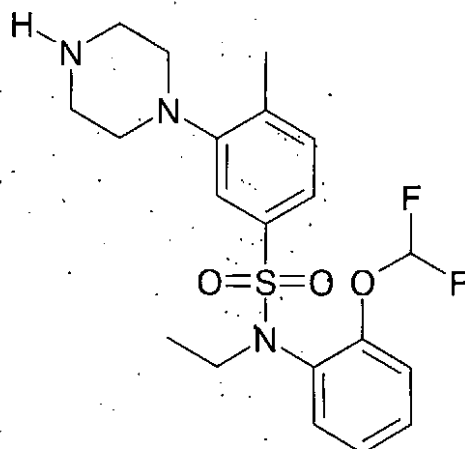


ESI-MS: 412,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 15

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

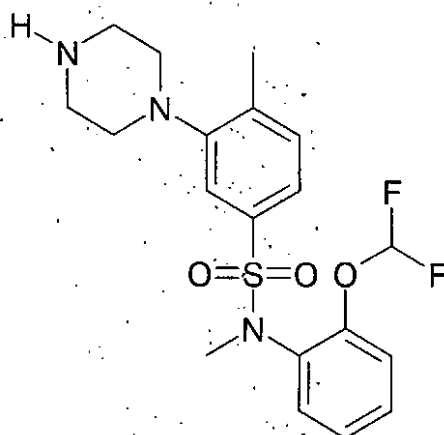


ESI-MS: 426,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 16

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

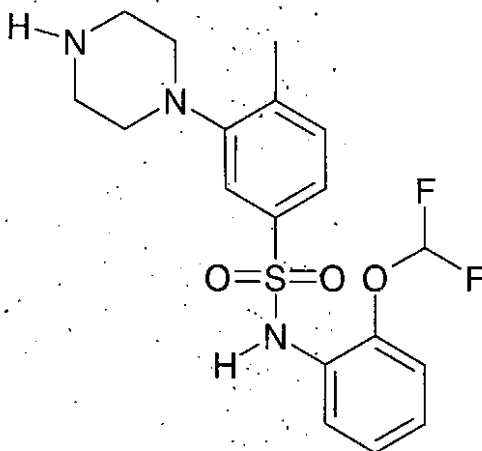


ESI-MS: 412,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 17

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

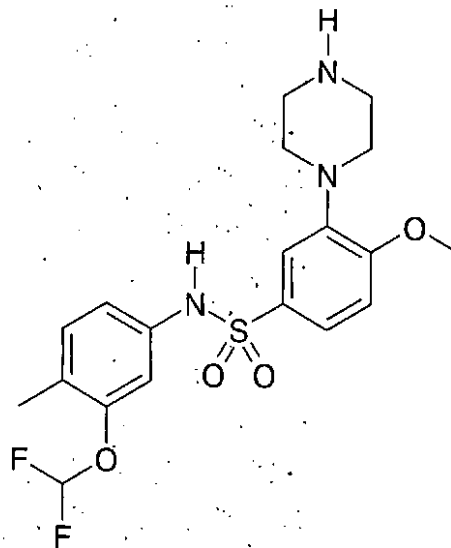


ESI-MS: 398,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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

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

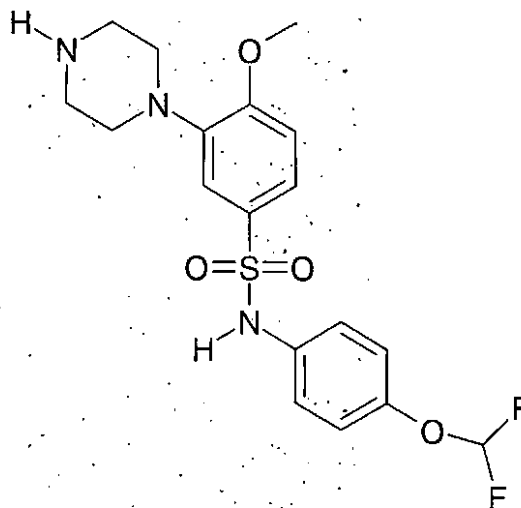


ESI-MS: 428,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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

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

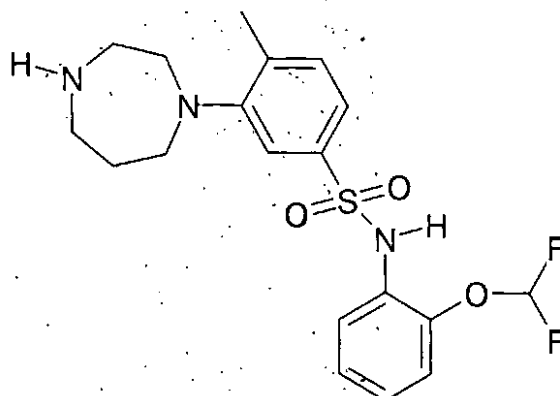


ESI-MS: 414,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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

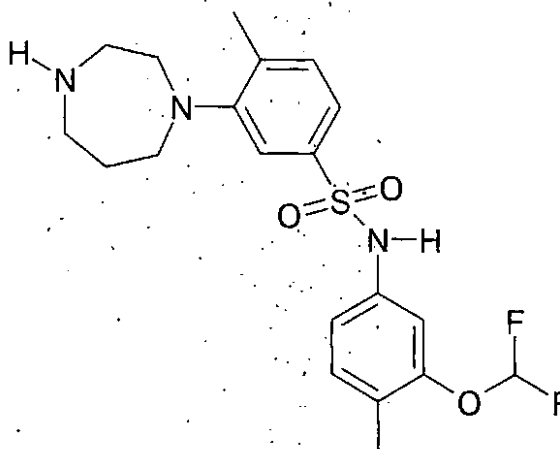


ESI-MS: 412,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 21

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

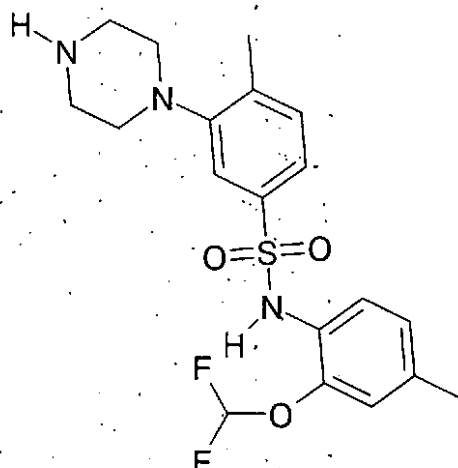


ESI-MS: 426,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 22

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

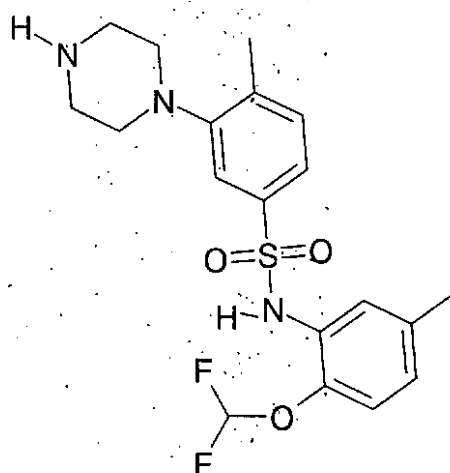


ESI-MS: 412,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 23

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

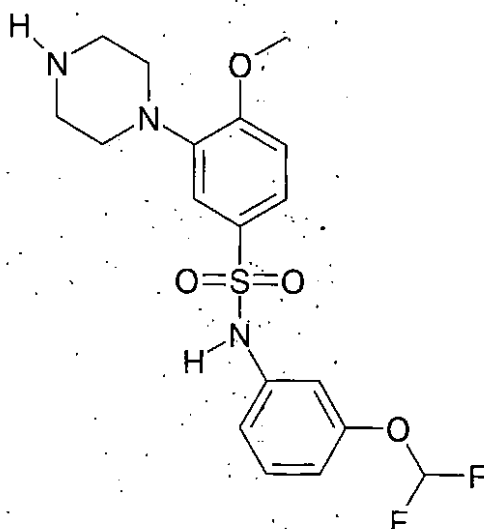


ESI-MS: 412,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 24

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

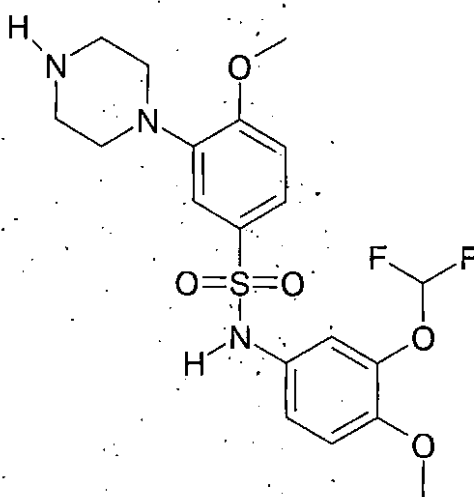


ESI-MS: 414,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 25

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



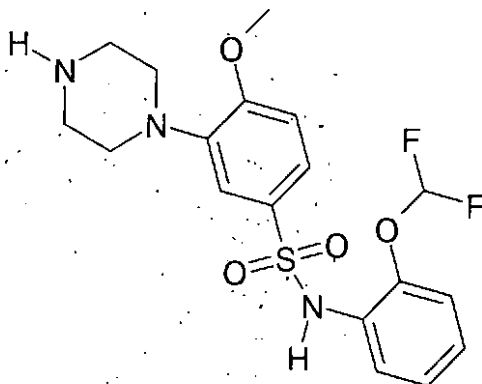
ESI-MS: 444,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 26

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

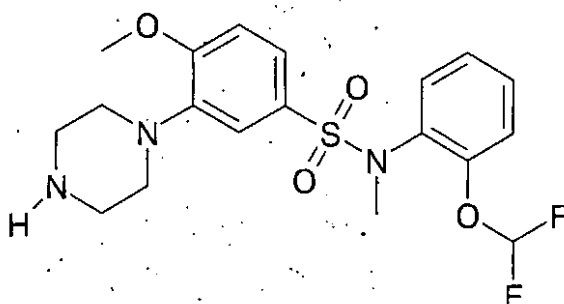


ESI-MS: 414,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (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).

Ejemplo 27

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



27.1 4-(5-(N-(2-(difluorometoxi)fenil)sulfamoil)-2-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de ter-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-ter-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).

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

Se disolvió 0,15 g 4-(5-(N-(2-(difluorometoxi)fenil)sulfamoil)-2-metoxifenil)piperazin-1-carboxilato de ter-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.

ESI-MS: 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 tert-butilo (0,197 mmol) en 5 ml de diclorometano. Se agregó 0,296 ml de 2 N ácido clorhídrico acuoso (0,591 mmol) a 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

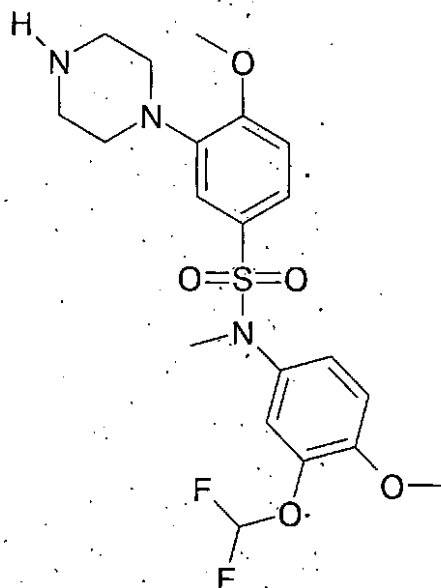
se disolvió en agua (pH 4), se extrajo varias veces con diclorometano, y la capa acuosa liofilizada para dar 0,08 g del compuesto del título.

ESI-MS: 428,1 $[M+H]^+$

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 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).

Ejemplo 28

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



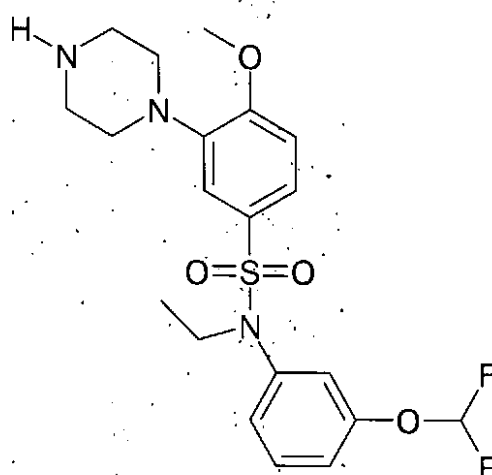
ESI-MS: 458,1 $[M+H]^+$

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 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

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

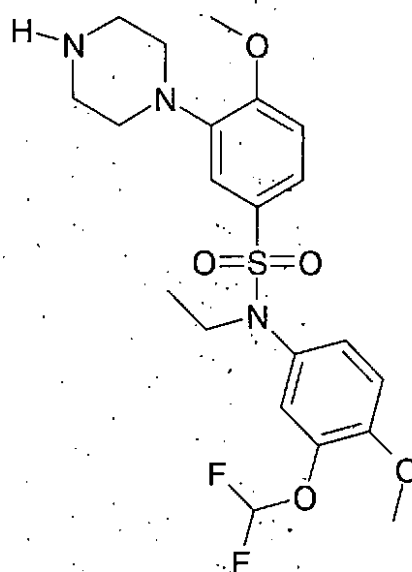
103

ESI-MS: 442,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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

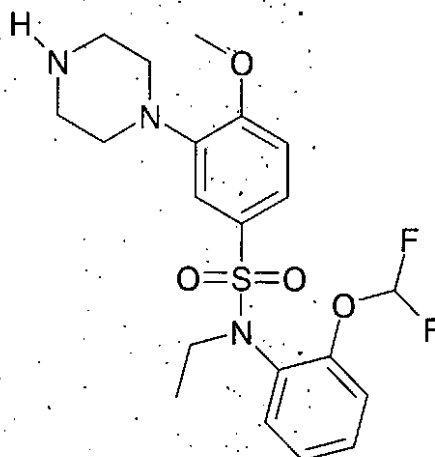
Clorhidrato de N-(3-difluorometoxi-4-metoxi-fenil)-N-etil-4-metoxi-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida.

ESI-MS: 472,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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

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

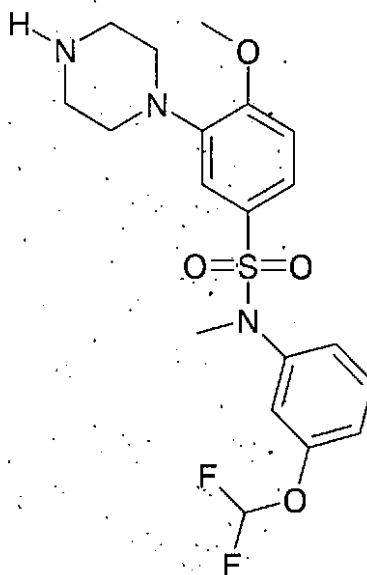


ESI-MS: 442,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Clorhidrato del Ejemplo 32

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



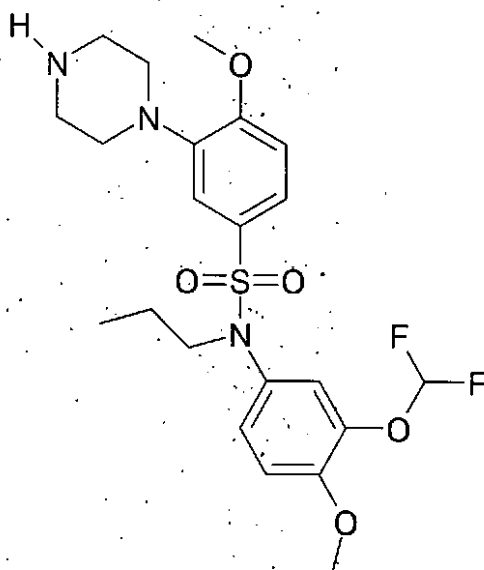
ESI-MS: 428,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 33

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

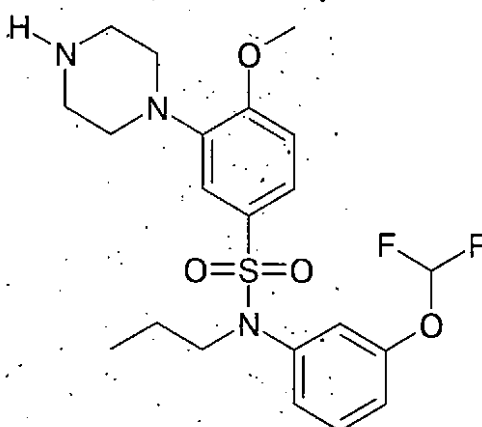


ESI-MS: 486,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 34

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

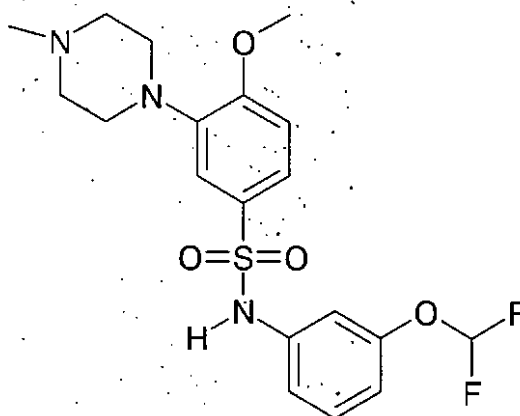


ESI-MS: 456,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 35

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



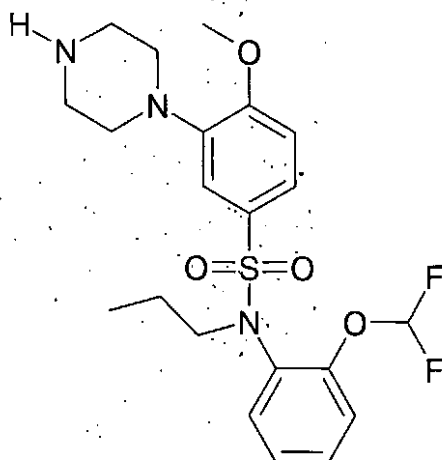
ESI-MS: 428,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 36

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

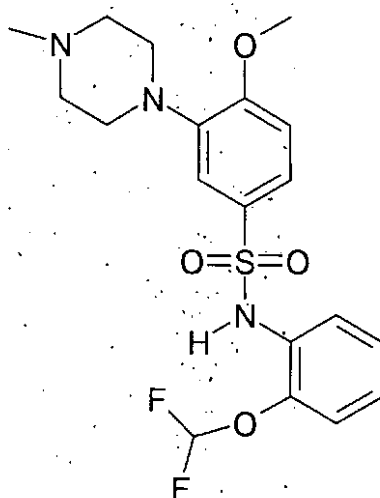
107

ESI-MS: 456,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 37

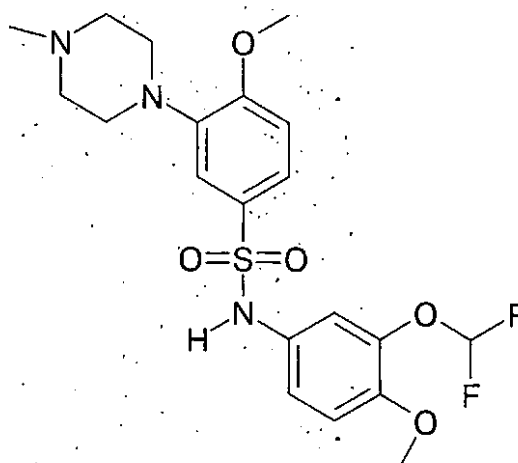
Clorhidrato de N-(2-difluorometoxi-fenil)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida

ESI-MS: 428,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 38

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

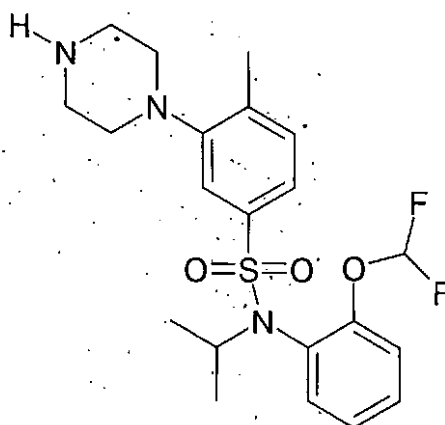


ESI-MS: 458,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (CDCl₃, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 39

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

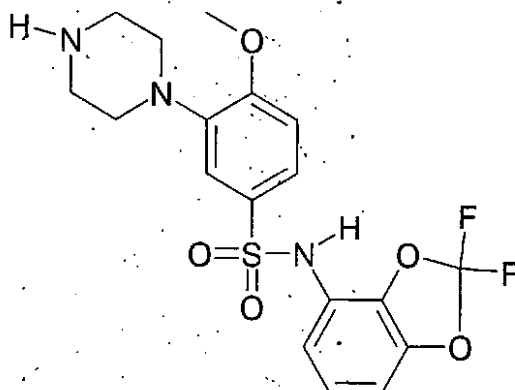


ESI-MS: 440,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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

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

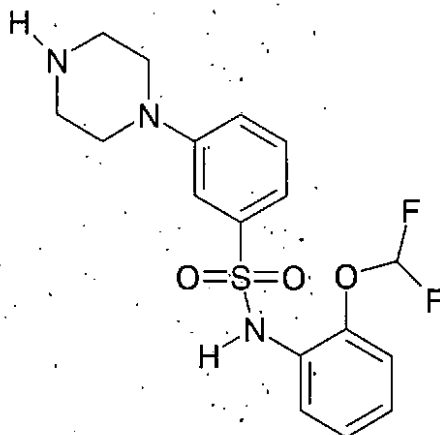


ESI-MS: 428,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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

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

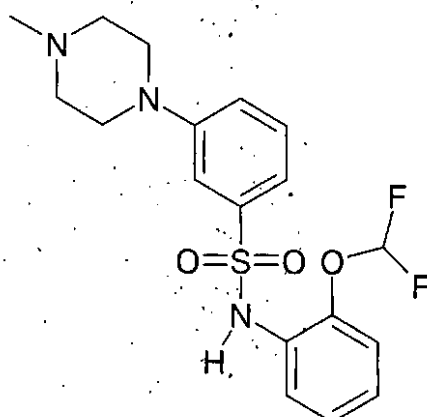


ESI-MS: 384,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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

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

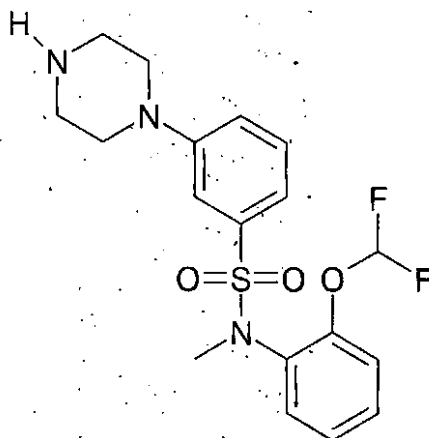


ESI-MS: 398,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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



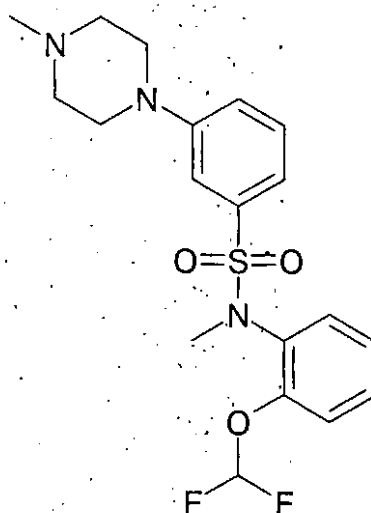
ESI-MS: 398,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 44

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

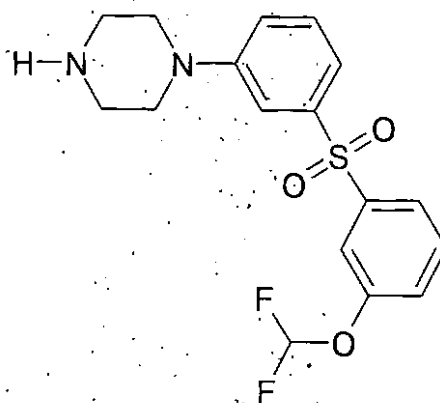
111

ESI-MS: 412,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 45

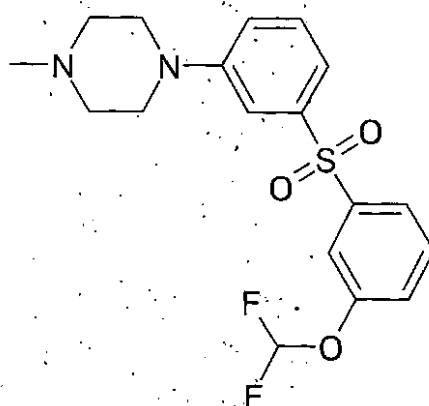
Clorhidrato de 1-[3-(3-difluorometoxi-bencensulfonil)-fenil]-piperazina

ESI-MS: 369,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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-bencensulfonil)-fenil]-4-metil-piperazina

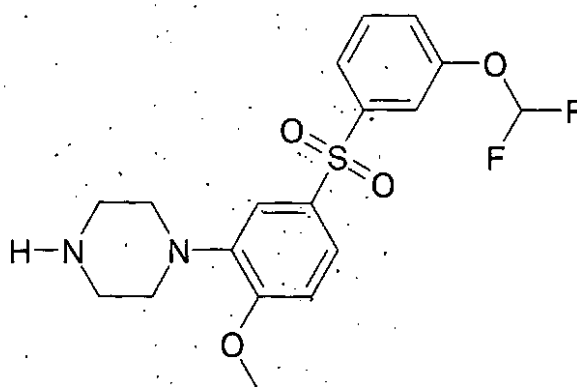


ESI-MS: 383,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 47

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

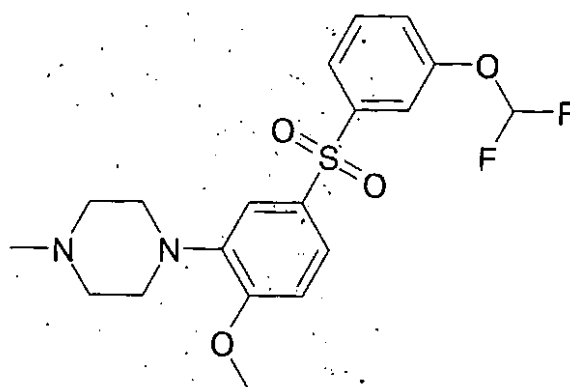


ESI-MS: 399,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 48

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

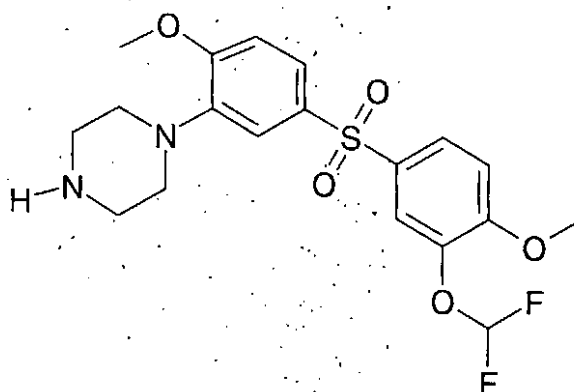


ESI-MS: 413,1 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 49

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

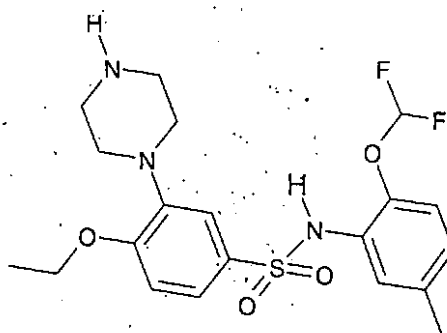


ESI-MS: 429,2 [M+H]⁺

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 Hz): □ [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).

Ejemplo 50

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

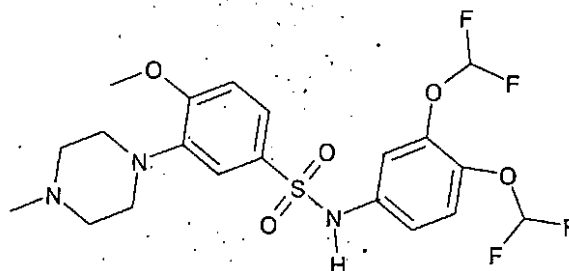


ESI-MS: 442,1 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 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),

Ejemplo 51

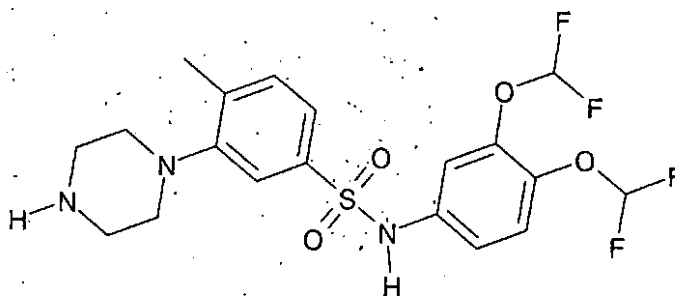
Clorhidrato de N-(3,4-Bis-difluorometoxi-fenil)-4-metoxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida



ESI-MS: 494 $[M+H]^+$

Ejemplo 52

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



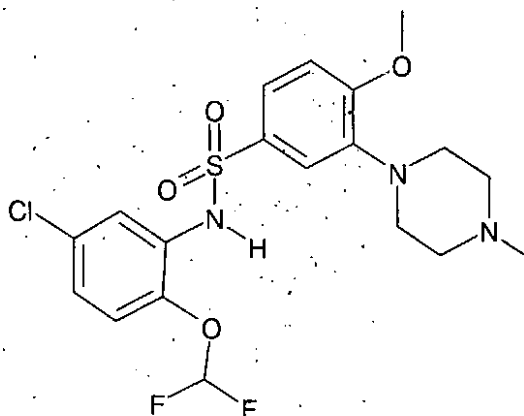
5

ESI-MS: 464,1 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 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.

Ejemplo 53

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

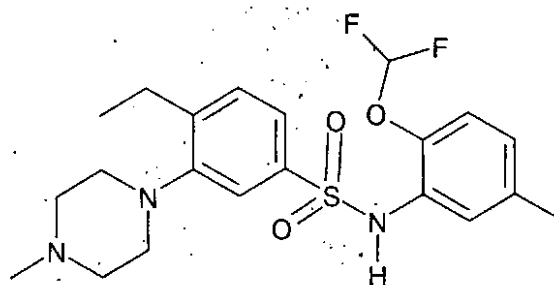


ESI-MS: 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 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).

Ejemplo 54

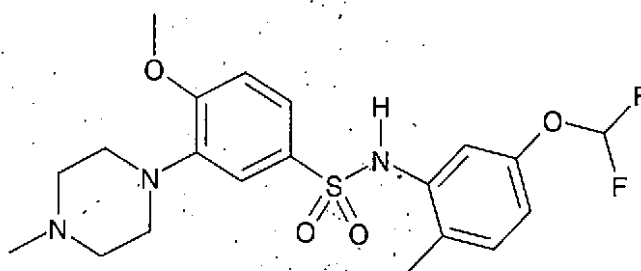
N-(2-Difluorometoxi-5-metil-fenil)-4-etil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida



ESI-MS: 440,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 Ejemplo 55

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

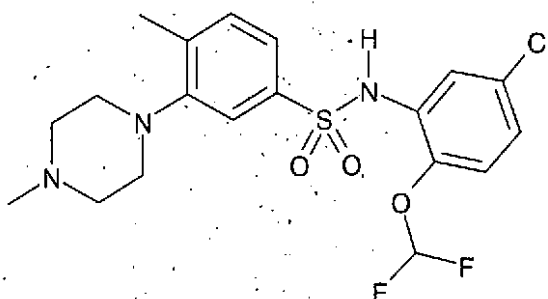


ESI-MS: 442,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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).

Ejemplo 56

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



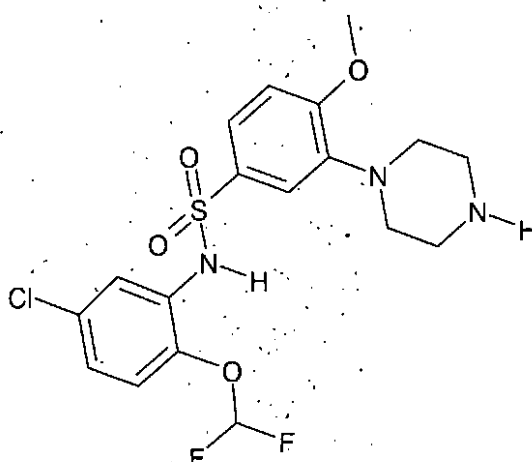
ESI-MS: 446,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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).

Ejemplo 57

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

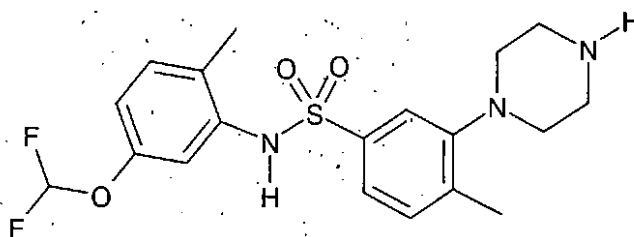
117

ESI-MS: 448,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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).

Ejemplo 58

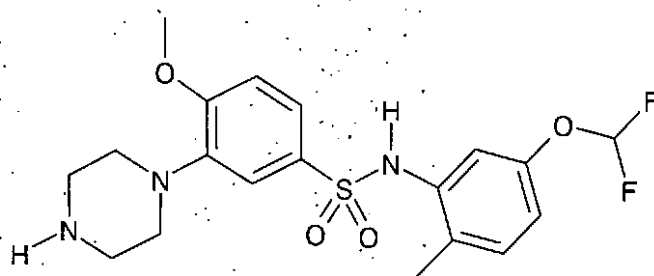
Clorhidrato de N-(5-difluorometoxi-2-metil-fenil)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida

ESI-MS: 412,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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).

Ejemplo 59

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

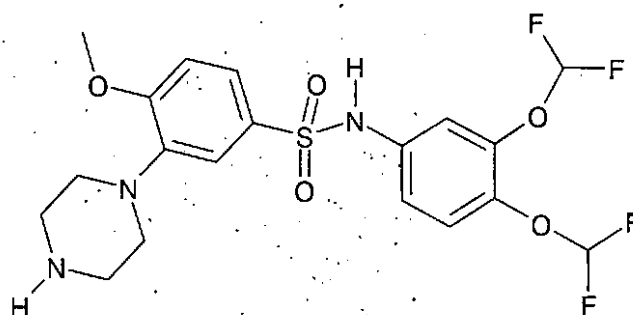


ESI-MS: 428,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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).

Ejemplo 60

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

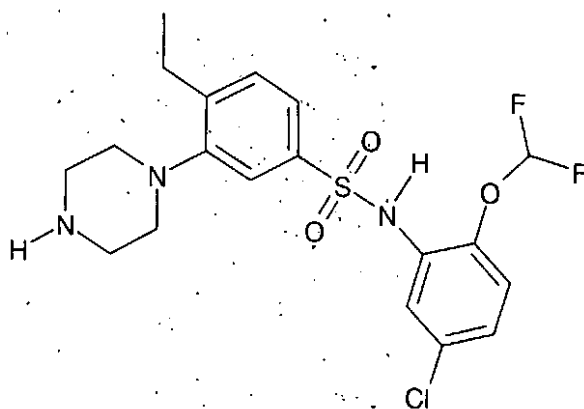


ESI-MS: 480,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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).

Ejemplo 61

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

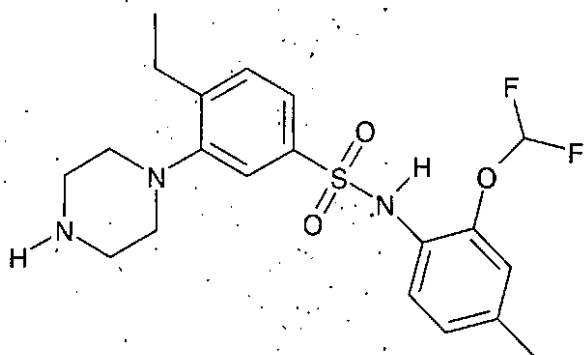


ESI-MS: 446 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 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).

Ejemplo 62

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

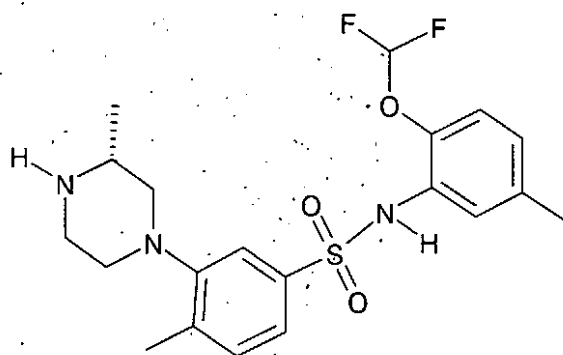


ESI-MS: 426.1. $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 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).

Ejemplo 63

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

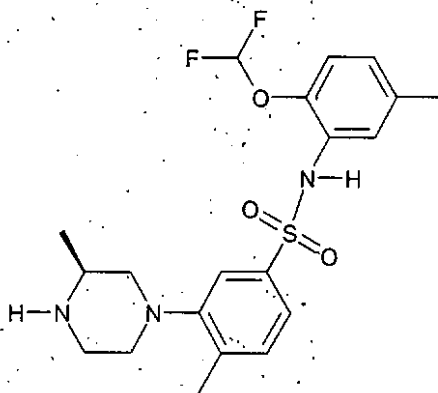


ESI-MS: 426.2 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (metanol- d_4 , 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).

5 Ejemplo 64

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

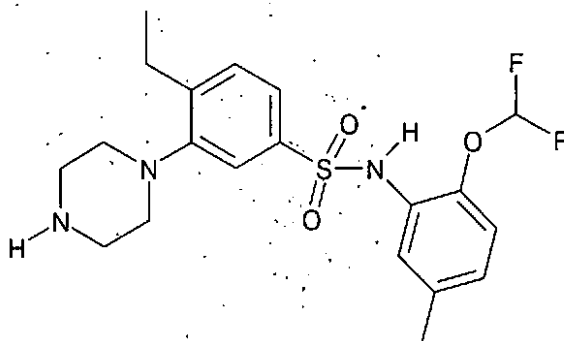


ESI-MS: 426.2 $[M+H]^+$

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 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).

Ejemplo 65

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

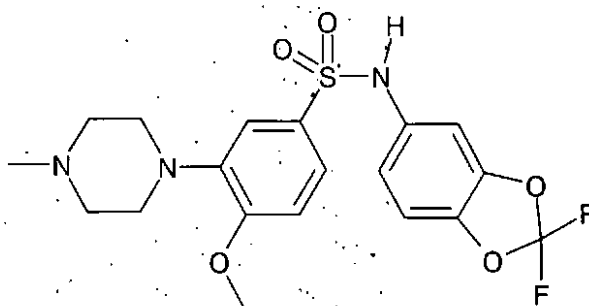


ESI-MS: 426.1 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 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).

Ejemplo 66

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

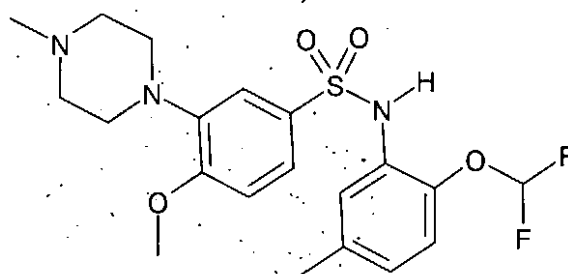


ESI-MS: 442.1 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 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).

Ejemplo 67

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



Se disolvió 0,429 g N-(2-(difluorometoxi)-5-metilfenil)-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).

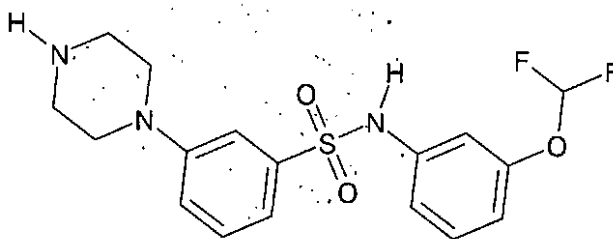
- 5 Después de agitar durante 10 min., se agregó 0,083 ml de solución de formaldehído acuosa (3,01 mmol) y la reacción se agitó por 72 h a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice preparativa (cartucho Super Flash (Interchim)) usando un diclorometano (+0,1% de trietilamina) y gradiente de metanol como eluyente. Se combinaron las fracciones que contenían el
- 10 producto, se evaporaron los solventes, y el producto se convirtió en sal de clorhidrato por adición de ácido hidrocórico en dietiléter y la subsiguiente evaporación hasta la sequedad (da 0,169 g de producto).

ESI-MS: 442.1 [M+H]⁺

- ¹H-NMR (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).
- 15

Ejemplo 68

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

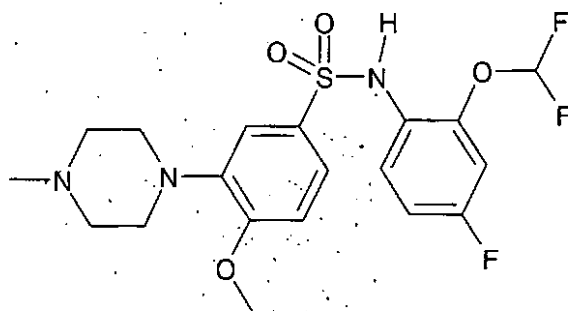


- 20 ESI-MS: 384.1 [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 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

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

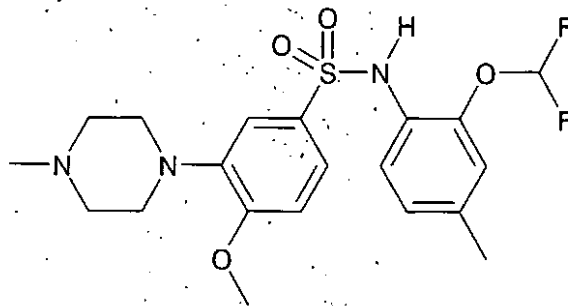


ESI-MS: 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 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

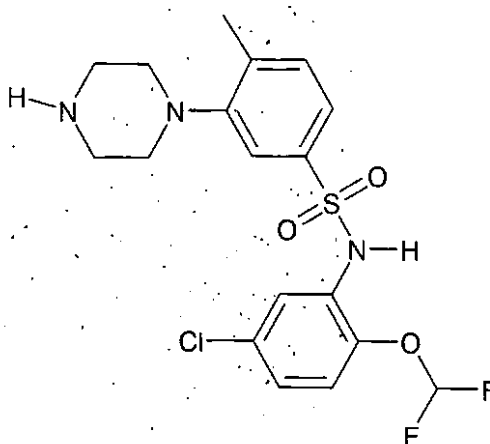


ESI-MS: 442,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 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).

Ejemplo 71

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

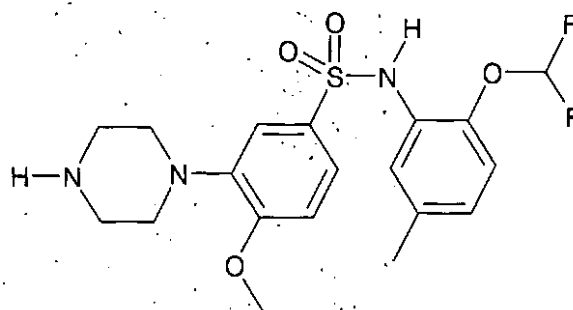


ESI-MS: 432,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 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).

Ejemplo 72

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

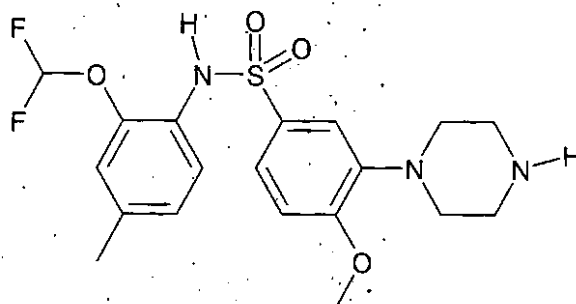


15 ESI-MS: 428,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 Hz): δ [ppm] 463,9306 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 Hz): δ [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).

Ejemplo 73

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

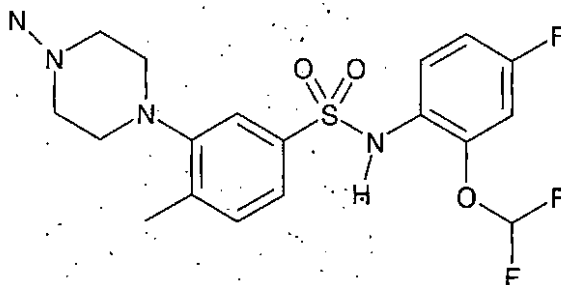


ESI-MS: 428,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 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

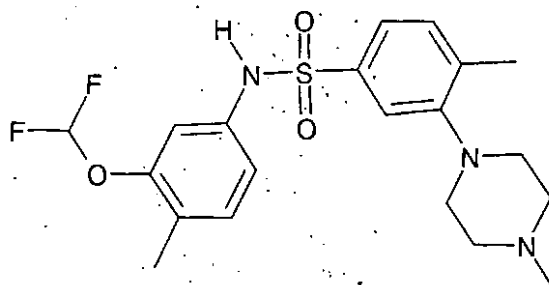


15 ESI-MS: 416,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 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

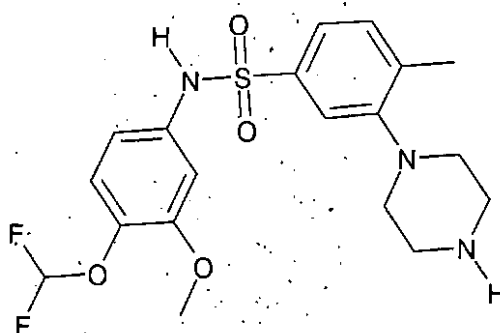


ESI-MS: 426,1 [M+H]⁺

5. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 11,35 (áncho, 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 (áncho, 2H), 3,2 (áncho, 2H), 3,1 (áncho, 4H), 2,8 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,1 (s, 3H).

Ejemplo 76

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



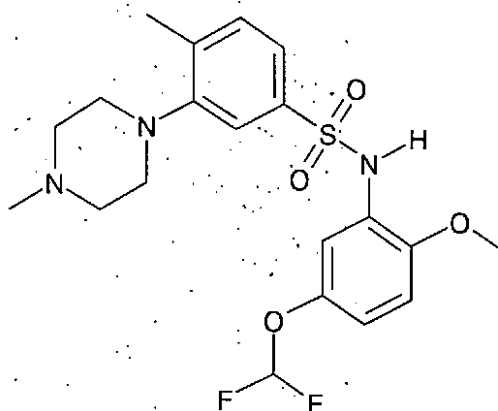
10

ESI-MS: 428,1 [M+H]⁺

- ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 Hz): δ [ppm] 9,4 (áncho, 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 (áncho, 4H), 3,0 (áncho, 4H), 2,25 (s, 3H).

15 Ejemplo 77

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

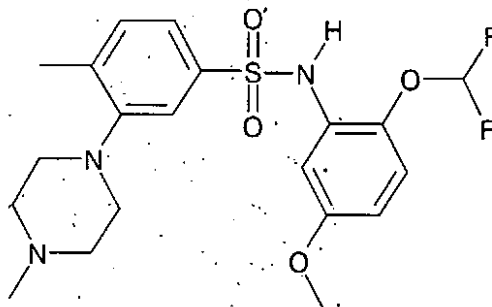


ESI-MS: 442,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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).

Ejemplo 78

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



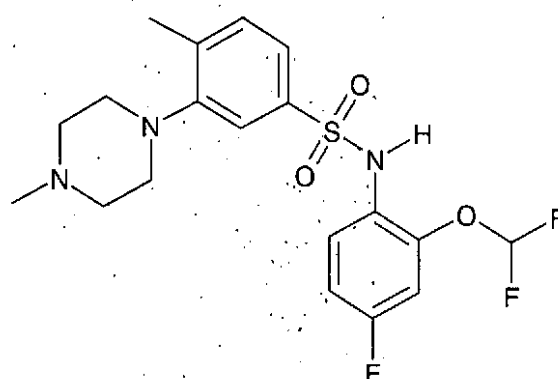
ESI-MS: 442,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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).

Ejemplo 79

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

128

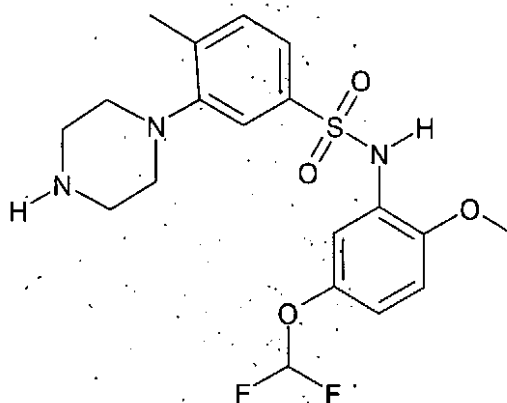
ESI-MS: 430,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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).

5

Ejemplo 80

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

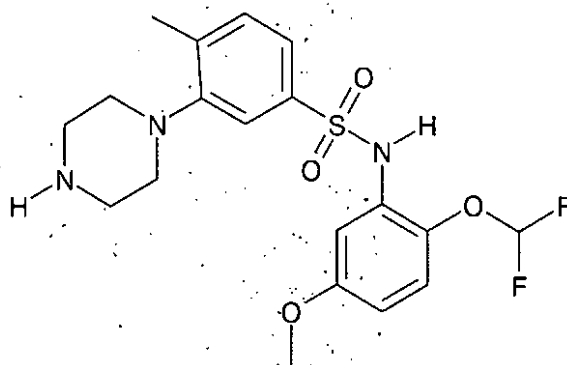
10 ESI-MS: 428,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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).

Ejemplo 81

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

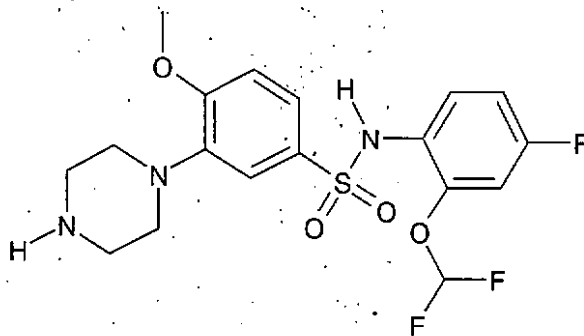
129

ESI-MS: 428,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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).

Ejemplo 82

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

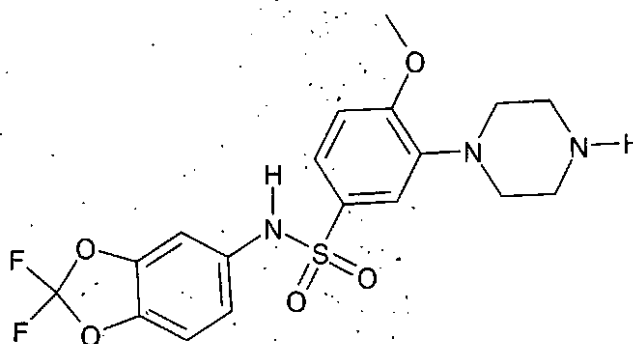
10 ESI-MS: 432,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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

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

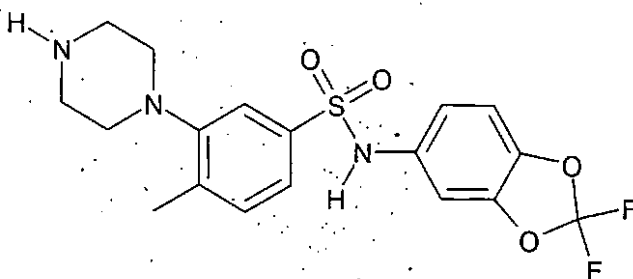
130

ESI-MS: 428,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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).

5 Ejemplo 84

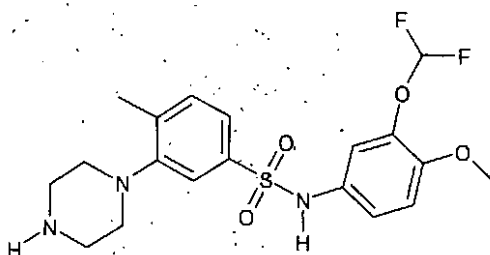
Clorhidrato de N-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-metil-3-piperazin-1-il-bencensulfonamida

ESI-MS: 412,1 [M+H]⁺

10 ¹H-NMR (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).

Ejemplo 85

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

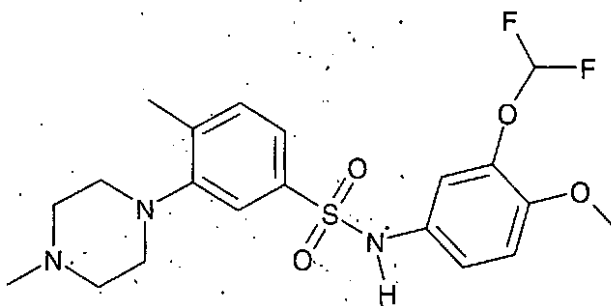


ESI-MS: 428,2 [M+H]⁺

¹H-NMR (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).

Ejemplo 86

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

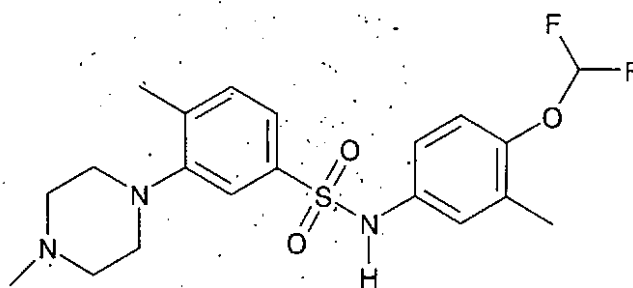


ESI-MS: 443,2 [M+H]⁺

¹H-NMR (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).

Ejemplo 87

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

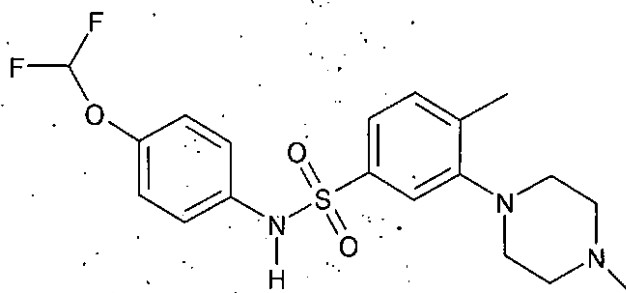


ESI-MS: 427,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (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).

Ejemplo 88

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

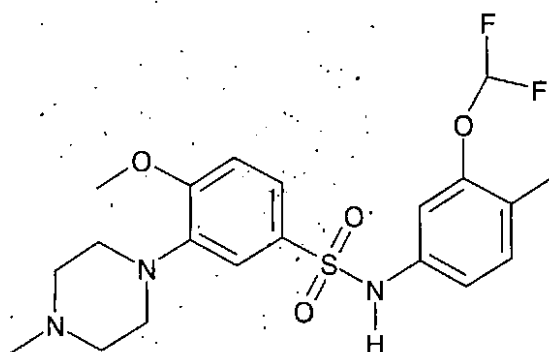


ESI-MS: 413,2 [M+H]⁺

¹H-NMR (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).

Ejemplo 89

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

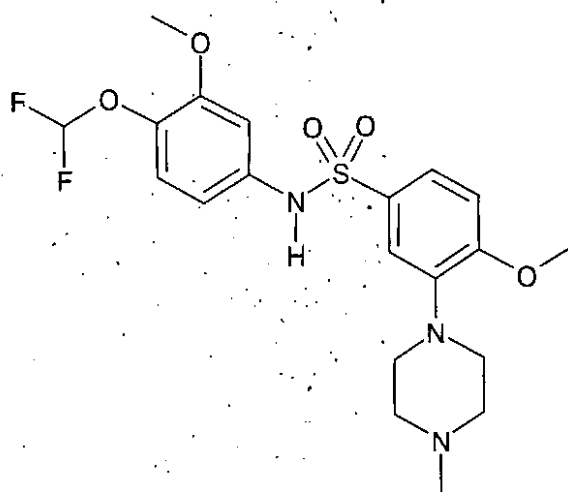


ESI-MS: 442,2 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 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).

Ejemplo 90

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

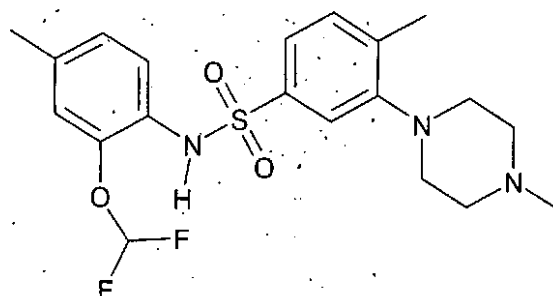


10 ESI-MS: 458,1 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 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

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

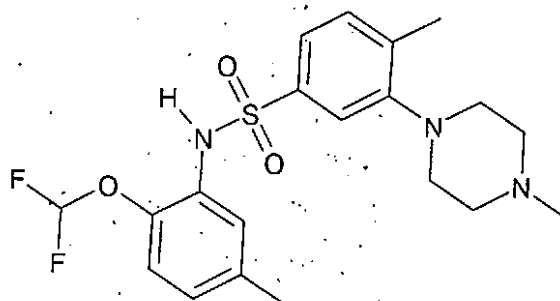


ESI-MS: 427,1 [M+H]⁺

5 ¹H-NMR (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

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



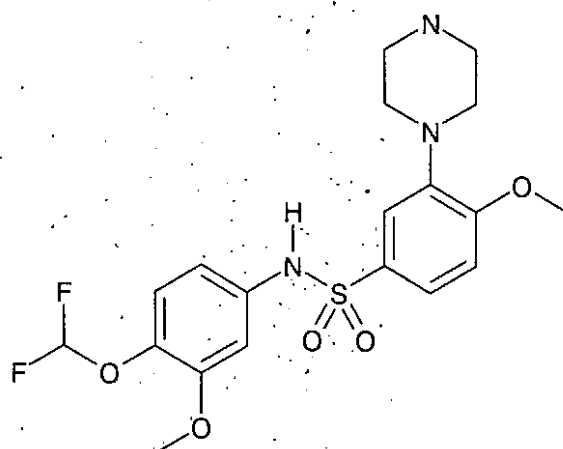
ESI-MS: 427,5 [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (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

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

135

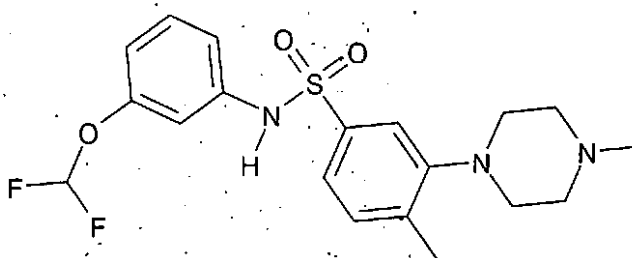
ESI-MS: 444,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 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).

5

Ejemplo 94

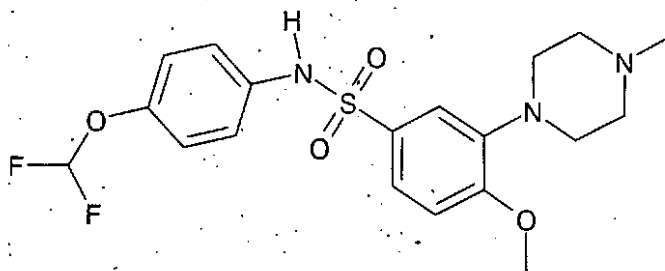
Clorhidrato de N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)-bencensulfonamida

10 ESI-MS: 412,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 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

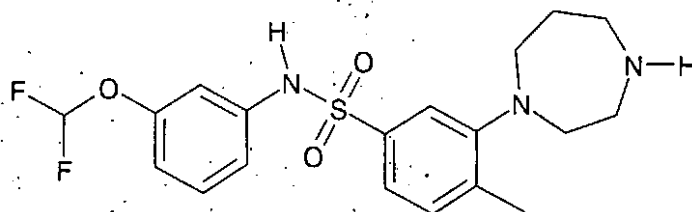


ESI-MS: 428,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 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

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

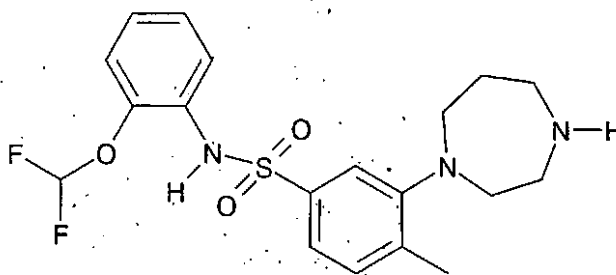


ESI-MS: 412,1 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 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

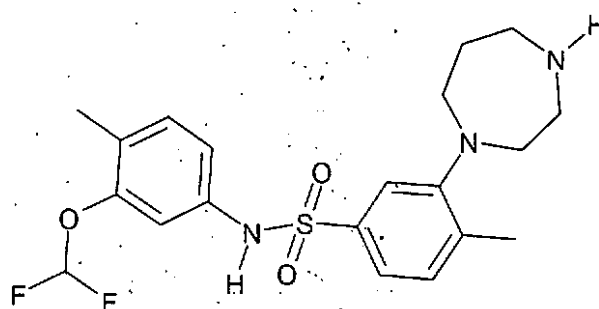


ESI-MS: 412,1 [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 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).

Ejemplo 98

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

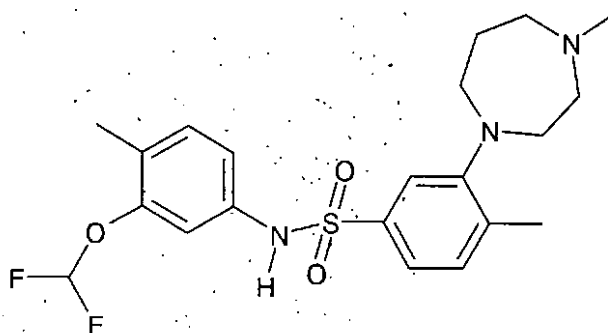


ESI-MS: 426,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 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).

Ejemplo 99

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

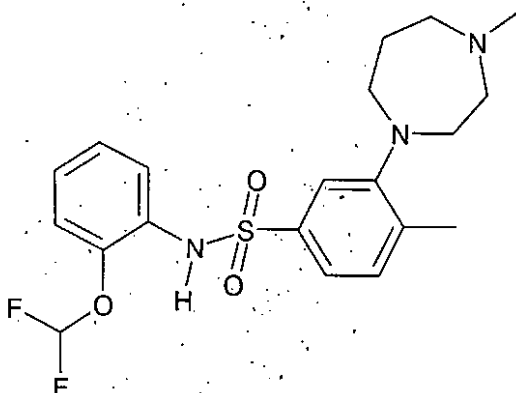


15

ESI-MS: 440,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 100

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

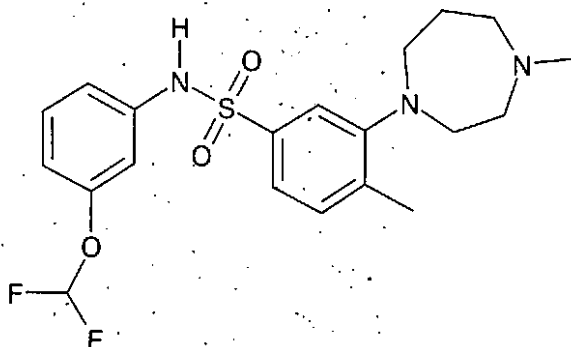


ESI-MS: 426,1 [M+H]⁺

- 5 ¹H-NMR (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).

Ejemplo 101

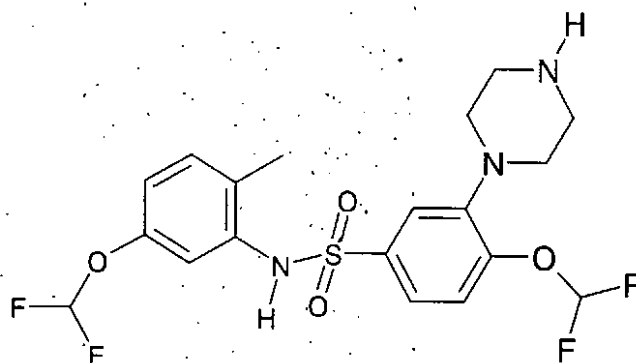
10 Clorhidrato de N-(3-difluorometoxi-fenil)-4-metil-3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-bencensulfonamida



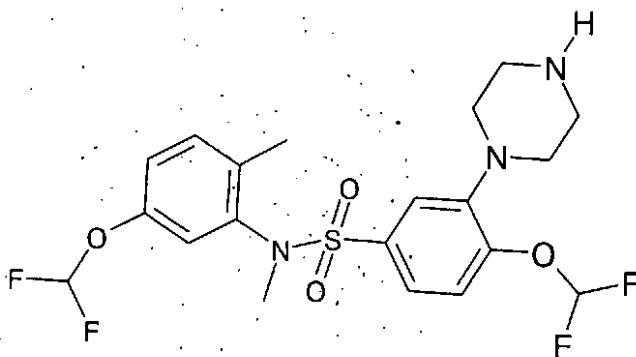
ESI-MS: 426,2 [M+H]⁺

Ejemplo 102

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

Ejemplo 103

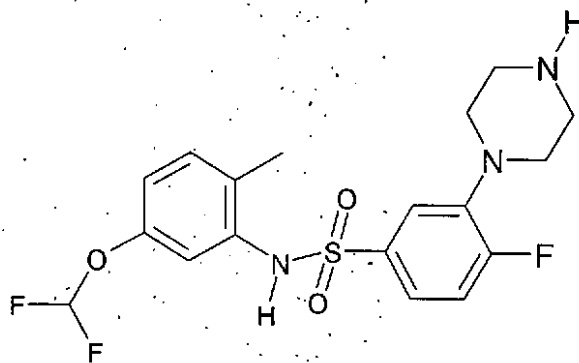
N-(5-Difluorometoxi-2-metilfenil)-4-difluorometoxi-N-metil-3-piperazin-1-il
bencensulfonamida



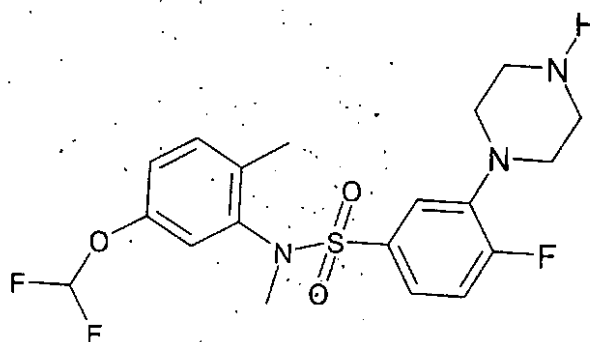
5

Ejemplo 104

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

Ejemplo 105

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



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

Se lavaron células provenientes de líneas de células clonales estables que expresaban el correspondiente receptor (receptores 5-HT₆, α_1 -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). Los gránulos se almacenaron a -80°C hasta su uso. Para la preparación de membranas, el pelet 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 pélets 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). El pélet se resuspendió en 30 ml de solución amortiguadora 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 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 solución amortiguadora 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 polietilenimina (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 solución amortiguadora de ensayo (Tris-HCl 50 mM, CaCl_2 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 vortexeo. Para los estudios de inhibición, se incubó [^3H]-dietilamida del ácido lisérgico 1 nM en presencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba en solución amortiguadora 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, CaCl_2 5 mM helada.

b) Ensayo de unión al receptor de dopamina D_2

Se cultivaron células HEK293 que expresaban de manera estable al receptor de dopamina D_2 (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 [^{125}I]-iodoespiperona (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 solución amortiguadora de ensayo (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, MgCl_2 5 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 1,5 mM, pH 7,4) hasta una concentración de 15 μg de proteína/ensayo y se homogeneizaron mezclando suavemente con mezcladora de vortexeo. Para los estudios de inhibición, se incubó [^{125}I]-iodoespiperona 0,01 nM (Perkin Elmer Life Sciences, NEX284) en presencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba en solución amortiguadora 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 α_1 -adrenérgico

Se cultivaron células CHO-K₁ que expresaban de manera estable el receptor α_1 -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 solución amortiguadora 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 vortexeo. 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 solución amortiguadora 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 solución amortiguadora de ensayo helada.

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 solución amortiguadora 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 vortexeo. Para los estudios de inhibición, se incubó [^{3} H]-pirilamina 1 nM (Perkin Elmer Life Sciences, NET594) en presencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba en solución amortiguadora de ensayo. No hubo definición de unión específica con pirilamina 1 μ M. 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 solución amortiguadora 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 IC_{50} , 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 $K_i(5-HT_6)$, $K_i(D_2)$, $K_i(\alpha_1\text{-adrenérgico})$ y $K_i(H_1)$, 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, α_1 -adrenérgico o H₁. Estos compuestos muestran poca afinidad por los receptores D₂, α_1 -adrenérgico o H₁ ($K_i > 500$ nM o > 1000 nM y con frecuencia > 10000 nM).

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

	Ejemplo 5: Ki (5HT ₆) <50 nM
	Ejemplo 6: Ki (5HT ₆) <50 nM
	Ejemplo 7: Ki (5HT ₆) <50 nM
	Ejemplo 8: Ki (5HT ₆) <500 nM
5	Ejemplo 9: Ki (5HT ₆) <500 nM
	Ejemplo 10: Ki (5HT ₆) <50 nM
	Ejemplo 11: Ki (5HT ₆) <500 nM
	Ejemplo 12: Ki (5HT ₆) <50 nM
	Ejemplo 13: Ki (5HT ₆) <50 nM
10	Ejemplo 14: Ki (5HT ₆) <100 nM
	Ejemplo 15: Ki (5HT ₆) <500 nM
	Ejemplo 16: Ki (5HT ₆) <500 nM
	Ejemplo 17: Ki (5HT ₆) <10 nM
	Ejemplo 18: Ki (5HT ₆) <10 nM
15	Ejemplo 24: Ki (5HT ₆) <10 nM
	Ejemplo 25: Ki (5HT ₆) <10 nM
	Ejemplo 26: Ki (5HT ₆) <10 nM
	Ejemplo 27: Ki (5HT ₆) <50 nM
	Ejemplo 28: Ki (5HT ₆) <50 nM
20	Ejemplo 29: Ki (5HT ₆) <10 nM
	Ejemplo 30: Ki (5HT ₆) <10 nM
	Ejemplo 31: Ki (5HT ₆) <50 nM
	Ejemplo 32: Ki (5HT ₆) <10 nM
	Ejemplo 33: Ki (5HT ₆) <10 nM
25	Ejemplo 34: Ki (5HT ₆) <10 nM
	Ejemplo 35: Ki (5HT ₆) <10 nM
	Ejemplo 36: Ki (5HT ₆) <10 nM

	Ejemplo 37: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 38: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 39: Ki (5HT ₆)	<500 nM
	Ejemplo 40: Ki (5HT ₆)	<50 nM
5	Ejemplo 41: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 42: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 43: Ki (5HT ₆)	<500 nM
	Ejemplo 45: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 46: Ki (5HT ₆)	<10 nM
10	Ejemplo 47: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 48: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 49: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 51: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 52: Ki (5HT ₆)	<50 nM
15	Ejemplo 53: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 54: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 55: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 56: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 57: Ki (5HT ₆)	<10 nM
20	Ejemplo 58: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 59: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 60: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 61: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 62: Ki (5HT ₆)	<10 nM
25	Ejemplo 63: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 64: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	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
5	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
10	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
15	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
20	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
25	Ejemplo 90: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 91: Ki (5HT ₆)	<50 nM
	Ejemplo 92: Ki (5HT ₆)	<10 nM

5	Ejemplo 93: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 94: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	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
	Ejemplo 100: Ki (5HT ₆)	<10 nM
	Ejemplo 101: Ki (5HT ₆)	<10 nM

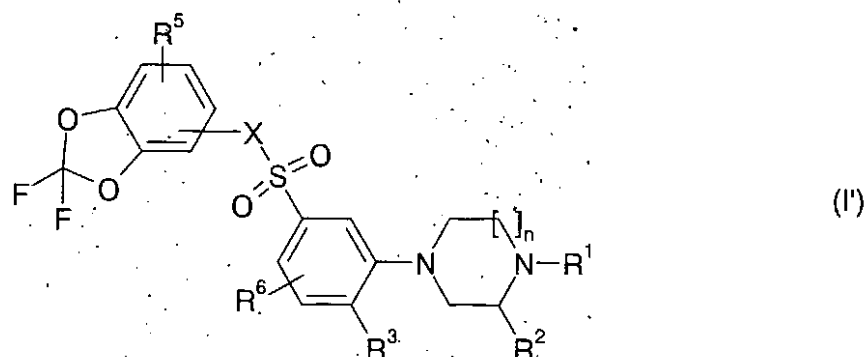
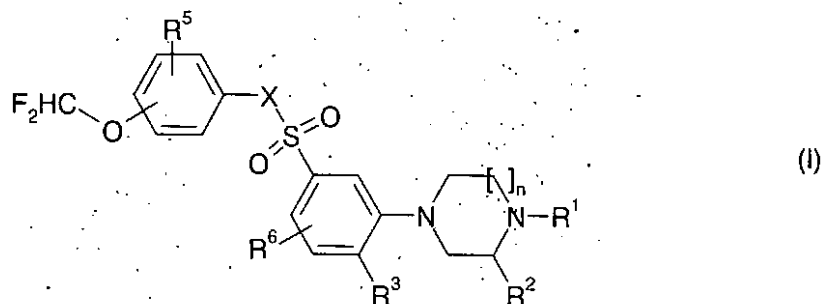
4. *Determinación de la estabilidad metabólica*

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:

Se preincubó sustancia de prueba 0,5 μ M junto con microsomas de hígado de diversas especies (0,25 mg de proteína/ml) en solución amortiguadora de fosfato 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 masa. 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) CARACTERIZADAS PORQUE responden a las fórmulas (I) o (I')



donde

- X es un enlace o un grupo N-R⁴;
- R¹ es hidrógeno o metilo;
- R² es hidrógeno o metilo;
- R³ es hidrógeno, C₁-C₃ alquilo, flúor, C₁-C₂ alcoxi o C₁-C₂ alcoxi fluorado;
- R⁴ es hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₄ cicloalquilo, o C₃-C₄ cicloalquil-CH₂-;
- R⁵ es hidrógeno, flúor, cloro, C₁-C₂ alquilo, C₁-C₂ alquilo fluorado, C₁-C₂ alcoxi o C₁-C₂ alcoxi fluorado;
- R⁶ es hidrógeno, flúor o cloro; y
- n es 1 ó 2,
- o una sal de adición ácida o N-óxido tolerado fisiológicamente del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO

PORQUE R⁵ es hidrógeno, flúor, C₁-C₂ alquilo, C₁-C₂ alquilo fluorinado, C₁-C₂ alcoxi o C₁-C₂ alcoxi fluorinado.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO PORQUE R¹ es hidrógeno.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO PORQUE R² es hidrógeno.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO PORQUE R² es metilo.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO PORQUE X es un grupo N-R⁴.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADO PORQUE n es 1.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO PORQUE R³ es metilo o metoxi.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO PORQUE R³ es hidrógeno o flúor.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADO PORQUE R⁴ es hidrógeno, C₁-C₄ alquilo o ciclopropilmetilo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE R⁴ es hidrógeno.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADO PORQUE R⁵ es hidrógeno.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADO PORQUE R⁵ es metilo, metoxi o difluorometoxi.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADO PORQUE R⁵ es cloro o flúor.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14,

CARACTERIZADO PORQUE R^6 es hidrógeno.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO PORQUE R^5 y R^6 son hidrógeno, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en C_1 - C_2 alquilo y C_1 - C_2 alcoxi, y R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_1 - C_4 alquilo, o ciclopropilmetilo.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

X es un enlace o un grupo N- R^4 ;

R^1 es hidrógeno o metilo;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno, C_1 - C_2 alquilo, C_1 - C_2 alcoxi ;

R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo; isopropilo o ciclopropilmetilo;

R^5 es hidrógeno, metilo o metoxi;

R^6 es hidrógeno; y

n es 1 ó 2.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE R^3 es metilo.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 ó 18, CARACTERIZADO PORQUE R^5 es hidrógeno

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, 18 ó 19, CARACTERIZADO PORQUE R^4 es hidrógeno.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, 18, 19 ó 20, CARACTERIZADO PORQUE R^1 es hidrógeno.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, 18, 19, 20 ó 21, CARACTERIZADO PORQUE X es un grupo N- R^4 .

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, 18, 19, 20, 21 ó 22, CARACTERIZADO PORQUE n es 1.

24. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, CARACTERIZADO PORQUE el radical OCHF_2 de la fórmula I se ubica en el anillo benceno en posición orto con respecto a X.

25. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, CARACTERIZADO PORQUE el radical OCHF_2 de la fórmula I se ubica en el anillo benceno en posición meta con respecto a X.

26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, CARACTERIZADO PORQUE el radical OCHF_2 de la fórmula I se ubica en el anillo benceno en posición para con respecto a X.

27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, CARACTERIZADO PORQUE es para usar en terapias.

28. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE comprende al menos un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, opcionalmente junto con al menos un vehículo o sustancia auxiliar fisiológicamente aceptable.

29. El compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, CARACTERIZADO PORQUE es para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado entre enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades de adicción u obesidad.

30. Un método para tratar un trastorno clínico que se selecciona entre enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades de adicción u obesidad, CARACTERIZADO PORQUE dicho método comprende administrar una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 a un sujeto que lo necesita.

31. El método reivindicado en la reivindicación 30, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno es una enfermedad del sistema nervioso central.

32. El método reivindicado en la reivindicación 31, CARACTERIZADO

PORQUE la enfermedad del sistema nervioso central es una disfunción cognitiva.

33. El método reivindicado en la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE la disfunción cognitiva está asociada con el mal de Alzheimer.

34. El método reivindicado en la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE la disfunción cognitiva está asociada con el mal de Alzheimer.

35. El método reivindicado en la reivindicación 30, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno es una enfermedad de adicción.

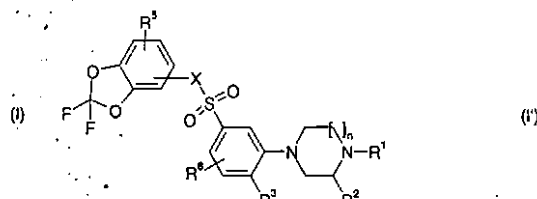
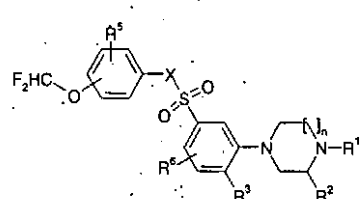
36. El método reivindicado en la reivindicación 30, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno es obesidad.

37. El uso de un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, CARACTERIZADO PORQUE es en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno, en donde dicho trastorno se define en cualquiera de las reivindicaciones 30 a 36.

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

RESUMEN

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.



en donde

X es un enlace o un grupo N-R⁴;

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es hidrógeno o metilo;

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

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

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

R⁶ es hidrógeno, flúor o cloro; y

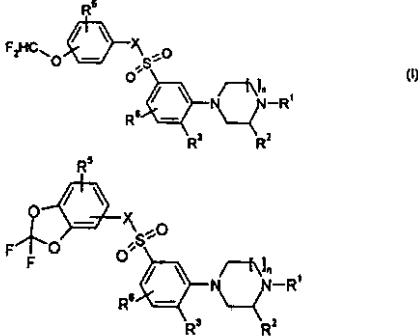
n es 1 ó 2.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
		PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:			
(51) Clasificación Internacional:					
(71) Solicitante(s) ABBOTT GMBH & CO. KG y ABBOTT LABORATORIES					
(72) Inventor(es) ANDREAS HAUPT, FRAUKE POHLKI, KARLA DRESCHER, KARSTEN WICKE, LILIANE UNGER, ANA-LUCIA RELO, ANTON BESPALOV, BARBARA VOGG, GISELA BACKFISCH, JUERGEN DELZER, MIN ZHANG, YANBIN LAO					
(74) Apoderado: DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO					
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33) País
		61/174.054		30/04/2009	US
(85) Fecha inicio fase nacional:				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 04/11/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 29/04/2010				N° publicación: WO 2010/125134 A1	
No. de solicitud PCT/EP2010/055789					
(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-HT ₆					

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) N° Prioridad 32) Fecha (33) Pais 61/174.054 30/04/2009 US		(51) Int. Cl.: (71) Solicitante(s) ABBOTT GMBH & CO. KG ABBOTT LABORATORIES (72) Inventor(es) ANDREAS HAUPT FRAUKE POHLKI KARLA DRESCHER Y OTROS (74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 29/04/2010 N° de solicitud PCT/EP2010/055789		(87) Publicación internacional Fecha: 04/11/2010 N° publicación: WO 2010/125134 A1	
(54) Titulo: 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-HT ₆			

Reivindicación(es):

1. N-Fenil-(piperazinil o homopiperazinil)-bencensulfonamida o bencensulfonil-fenil-(piperazina u homopiperazina) CARACTERIZADAS PORQUE responden a las fórmulas (I) o (I')

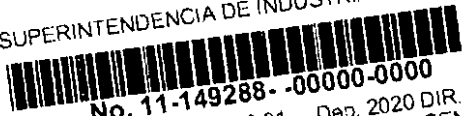


donde
X es un enlace o un grupo N-R⁴;
R¹ es hidrógeno o metilo;
R² es hidrógeno o metilo;
R³ es hidrógeno, C₁-C₃ alquilo, flúor, C₁-C₂ alcoxi o C₁-C₂ alcoxi fluorado;
R⁴ es hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, C₃-C₄ cicloalquilo, o C₃-C₄ cicloalquil-CH₂;
R⁵ es hidrógeno, flúor, cloro, C₁-C₂ alquilo, C₁-C₂ alquilo fluorado, C₁-C₂ alcoxi o C₁-C₂ alcoxi fluorado;
R⁶ es hidrógeno, flúor o cloro; y
n es 1 ó 2,
o una sal de adición ácida o N-óxido tolerado fisiológicamente del mismo.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R⁵ es hidrógeno, flúor, C₁-C₂ alquilo, C₁-C₂ alquilo fluorinado, C₁-C₂ alcoxi o C₁-C₂ alcoxi fluorinado.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO PORQUE R¹ es hidrógeno.
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO PORQUE R² es hidrógeno.
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO PORQUE R² es metilo.
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO PORQUE X es un grupo N-R⁴.
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADO PORQUE n es 1.
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO PORQUE R³ es metilo o metoxi.
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO PORQUE R³ es hidrógeno o flúor.
10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADO PORQUE R⁴ es hidrógeno, C₁-C₄ alquilo o ciclopropilmetilo.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADO PORQUE R⁴ es hidrógeno.
12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADO PORQUE R⁵ es hidrógeno.
13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADO PORQUE R⁵ es metilo, metoxi o difluorometoxi.
14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, CARACTERIZADO PORQUE R⁵ es cloro o flúor.
15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADO PORQUE R⁶ es hidrógeno.
16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO PORQUE R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en C₁-C₂ alquilo y C₁-C₂ alcoxi, y R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄ alquilo, o ciclopropilmetilo.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE
18. X es un enlace o un grupo N-R⁴;
R¹ es hidrógeno o metilo;
R² es hidrógeno;
R³ es hidrógeno, C₁-C₂ alquilo, C₁-C₂ alcoxi ;
R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o ciclopropilmetilo;
...



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-149288-00000-0000

Fecha: 2011-11-03 15:26:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 291

NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION

☐

MODELO DE UTILIDAD

☐

Art. 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☐

Incompleta

☐

PATENTE DE INVENCION PCT

☒

MODELO DE UTILIDAD PCT

☐

Art. 33 Decisión 486/00

Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa

☒

Incompleta

☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐

ESQUEMA DE TRAZADO

☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa

☐

Incompleta

☐