CSA220696
Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda
1/2
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. 08-108799

54. TÍTULO **"ARILSULFONAS HETEROCÍCLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 205/04**

71. SOLICITANTE **ABBOTT GMBH & CO. KG**

DOMICILIO WIESBADEN, ALEMANIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 13 OCT 2009

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-108799- -00000-0000
Fecha: 2008-10-10 17:19:29 Dep: 2020 NUECREACIONI
Rad 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 305

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **ABBOTT GMBH & CO. KG** Dirección: Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Alemania. Nacionalidad o Domicilio: Wiesbaden, Alemania. Lugar de Constitución: Alemania. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre: GRANDEL, Roland; BRAJE, Wilfried Martin; HAUPT, Andreas; TURNER, Sean Colm; LANGE, Udo; DRESCHER, Karla; UNGER, Liliane y PLATA, Dan. Dirección: Birkenweg 49, 69221 Dossenheim; Unter dem Hopfenberge 15, 31737 Rinteln; Schaelzigweg 52, 68723 Schwetzingen; Lameystr. 21, 68165 Mannheim; Folkungerstr. 19, 13593 Berlin; Unteres Bieth 10, 69221 Dossenheim; Wollstr. 129, 67065 Ludwigshafen y 14265 West Shelley Lane, Wadsworth, Illinois 60083. Nacionalidad o Domicilio: Alemania y Estados Unidos de América.	

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/053807 Fecha: 18/04/07

Publicación Internacional No. WO 2007/118899 A1 Fecha: 25/10/07

(6) Título (54) **"ARILSULFONAS HETEROCÍCLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6"**

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 205/04

(8) Prioridad SI ☒ NO ☐

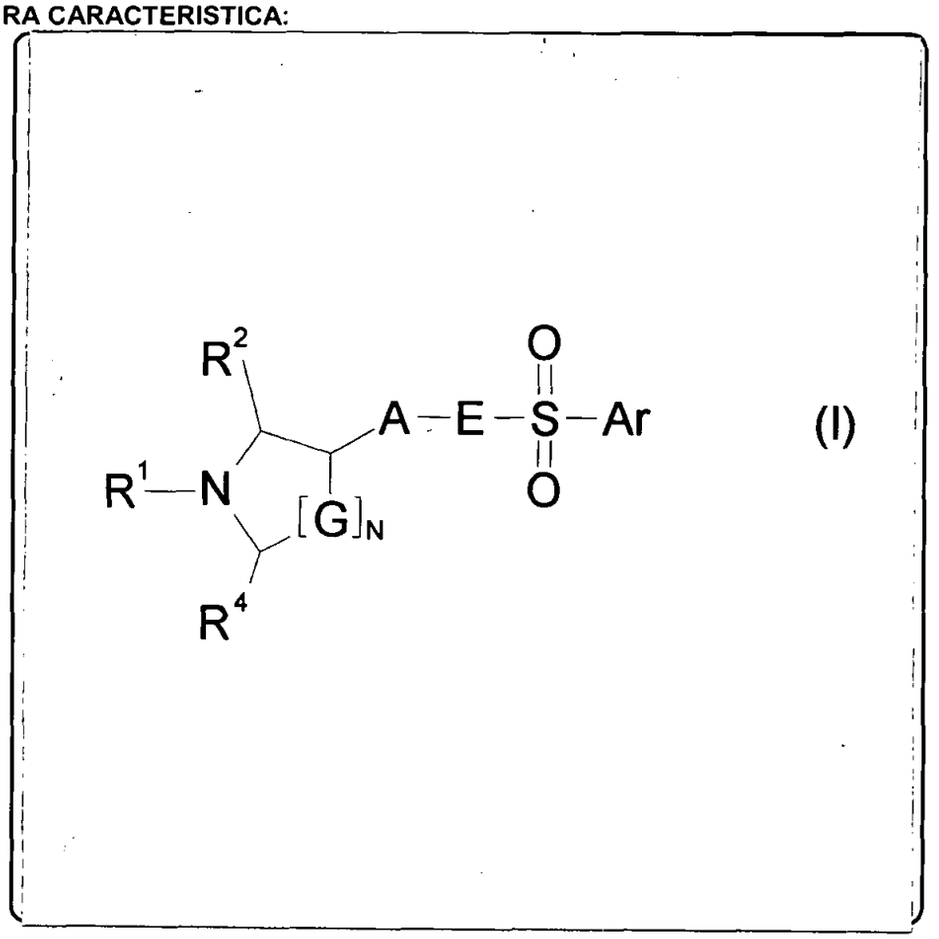
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	19/04/06	60/793,139

(9) Comprobante de Pago No. 08-78,885 **Fecha:** 3 de Octubre de 2008

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Exam 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 tradiciona de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero po mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: reporte de búsqueda internacional y publicación.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-108799- -00000-0000

Fecha 2008-10-10 17:19:29 Dep: 2020 NUEVA CREACION
Tra: 11 PATENTES II Eve: 378 PASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 305

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 78,885
FECHA : OCTUBRE 3 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4891913	03/10/2008	12,255,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

3

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-21-542
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

U.R. Nr. 2480/2004

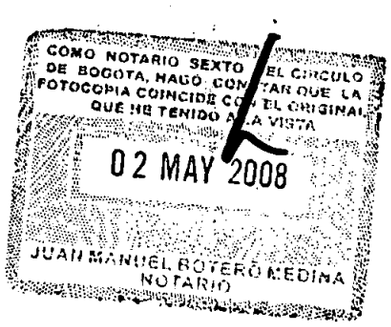
Yo, Alfred Kluge, Notario Público en Ludwigshafen/Rhine, República Federal de Alemania, mediante el presente certifico y confirmo que las firmas que aparecen anteriormente de

1. Señor Andreas M. **Dankers**, Asesor Legal Senior en Ludwigshafen/Rhine, a quien conozco personalmente,

2. Señora Susanne **Zimmermann**, Asesora Legal en Ludwigshafen/Rhine, a quien conozco personalmente,

son fieles y válidas.

Después de verificar hoy un extracto certificado del registro de comercio competente fechado el día 13 de julio de 2004, por el presente confirmo que el



señor Dankers y la señora Zimmermann son directores quienes están autorizados para representar conjuntamente a **Abbott GmbH & Co. KG**, Wiesbaden (Tribunal del Distrito de Wiesbaden/Alemania HR A 4888).

Ludwigshafen/Rhine, este día 26 de agosto de 2004.

(firma: ilegible)

Hay un sello rojo. Notario Público

Wer: 10.000, --Euros

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 21 de octubre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 MAY 2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Sigue en inglés certificación de la autenticidad de las firmas de los señores Danckers y Zimmermann, representantes legales de Abbott GmbH & Co. KG, domiciliada en Wiesbaden, por el notario de Ludwigshafen am Rhein, Alfred Kluge, bajo el No. 2480/2004 del 26 de agosto 2004.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

9. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por el notario Alfred Kluge
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del notario de Ludwigshafen am Rhein, Alfred Kluge

Certificado

5. en Frankenthal (Pfalz)
6. el 30 de agosto de 2004
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No. 91 Eb – 1138-1140/04
9. Sello
10. Firma

(Hilo y oblea del Tribunal Regional) p.e. Fdo.: firma ilegible

(Christian Köneke)

Juez del Tribunal Regional

Costas

Derechos 13,50 €

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.-

Bogotá, 21 de octubre 2004

C. 2211

LUZ AMPARO [illegible]
TRADUCTORA PÚBLICA
Resolución No. [illegible]

COMO NOTARIO [illegible] DEL CIRCULO DE BOGOTA, DIGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 MAY 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

6

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

05bb57

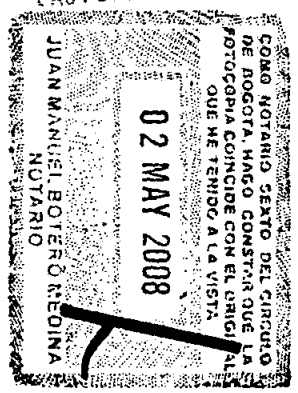
Luz Borraga

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2008 OCT 26 P 10:59

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



Los abajo firmados, **ABBOTT GmbH & Co. KG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Alemania.

con domicilio en Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden, Alemania.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **ABBOTT GmbH & Co. KG**, a corporation organized and existing under the laws of Germany.

domiciled at Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden, Germany.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges; with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 26. Aug. 2004

ABBOTT GmbH & Co. KG

Name: ppa. Danckers ppa. Zimmermann

Title: Senior Authorised Officers

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 MAY 2006

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Wiesbaden

(ss

Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es de **ABBOTT GmbH & Co. KG**, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Alemania, domiciliada en la ciudad de **Wiesbaden**, **Alemania**; legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de **Alemania**, que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Wiesbaden

Ludwigshafen (ss

On this 26th day of August , 2004 , personally Andreas M.Danckers and Susanne Zimman came to Knollstr., 67061 Ludwigshafen/ , to me known, and known to me to be the persons who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that they are both directors of **ABBOTT GmbH & Co. KG**, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the **Germany**, domiciled at the City of **Wiesbaden**, **Germany**; legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of **Germany**, that the deponents are authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen a certified extract of the articles of incorporation of said Corporation executed at the register of commerce of , under date of 13.7.200 , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Ludwigshafen, this 26th day of August, 2004

Alfred Klar 2 Notar in Ludwigshafen am Rhein

notary public

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 MAY 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land : Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar
   K l u g e
3. in seiner Eigenschaft als
   öffentlicher Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
   des Notars Alfred Kluge
   in Ludwigshafen am Rhein

Bestätigt

5. in Frankenthal (Pfalz)
6. am 30. August 2004
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Eb - 1138-1140/04

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift
    Im Auftrag

.....
(Christian Köneke)
Richter am Landgericht

Kostenvermerk:
Gebühr 13,50 €

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 MAY 2008
JUAN MA... ...TERO MEDINA
NOTARIO

B
91

TRADUCCION OFICIAL No. 10450

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-.-

---

Traducción de las apostilla en alemán que se encuentran a continuación del Certificado notarial (sociedad) en español e inglés de la existencia de la sociedad Abbott GmbH & Co. KG, domiciliada en Wiesbaden, por el notario de Ludwigshafen am Rhein, Alfred Kluge, que se encuentran a continuación de un documento por medio del cual se otorga poder a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en la Calle 72 No. 5-83, Piso 6, Bogotá, Colombia. Dado y firmado el 26 de agosto 2004 en Ludwigshafen am Rhein, Alemania.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el notario Alfred Kluge
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del notario de Ludwigshafen am Rhein, Alfred Kluge

Certificado

5. en Frankenthal (Pfalz)
6. el 30 de agosto de 2004
7. por el Presidente del Tribunal Regional
8. bajo el No. 91 Eb – 1138-1140/04
9. Sello
10. Firma

(Hilo y oblea del Tribunal Regional) p.e. Fdo.: firma ilegible

(Christian Köneke)

Juez del Tribunal Regional

Costas

Derechos 13,50 €

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA OFICIAL
Resolución No.599 Ministerio

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 MAY 2008

JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

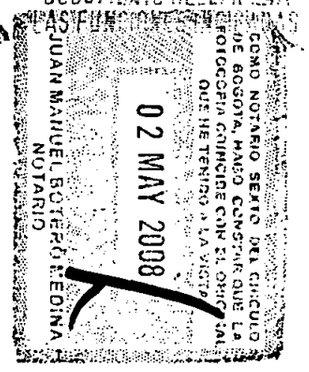
11

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

U56656

Luz Arriaga

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
EL CARGO DE FUNCIONARIO



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT 26 P 10:58

LCS

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

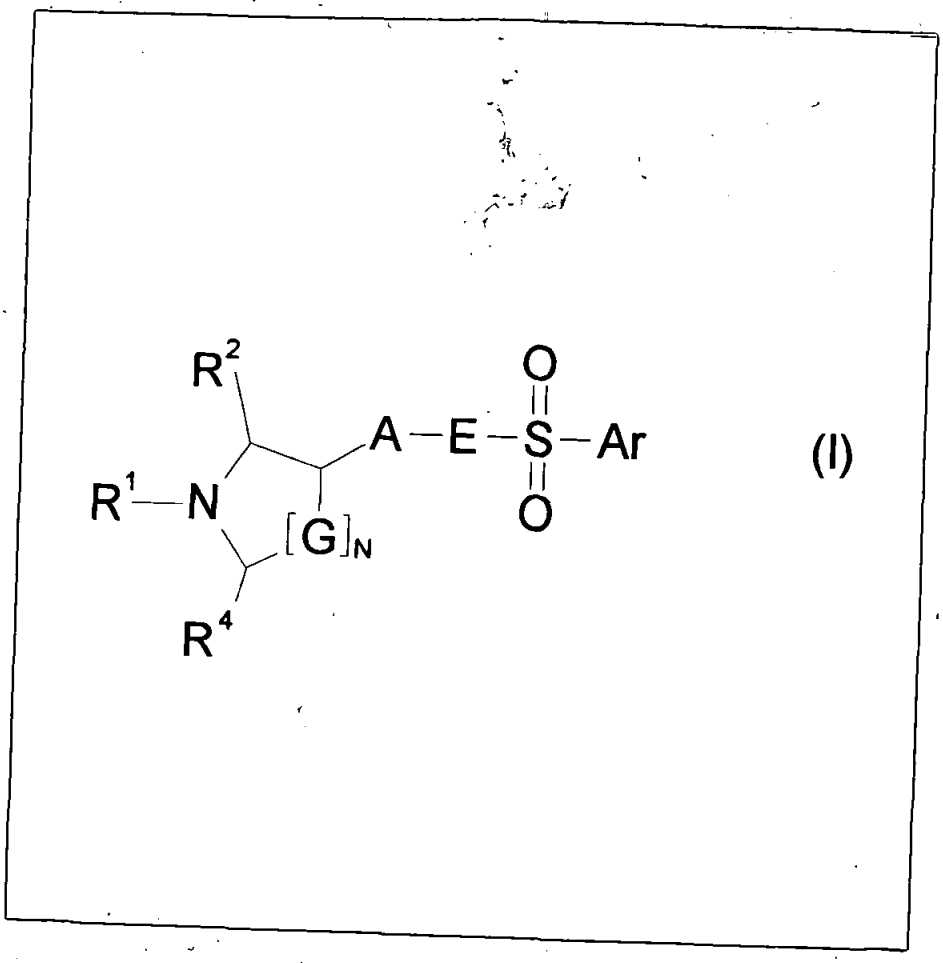
LLOREDA & CIA. S.A.
ABOGADOS
CALLE 72 No. 5 - 83 5o. PISO
APARTADO AEREO 12304
TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ABBOTT GMBH & CO. KG

SOLICITUD DE PATENTE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/EP2007/053807

ARTE FINAL (1)

12



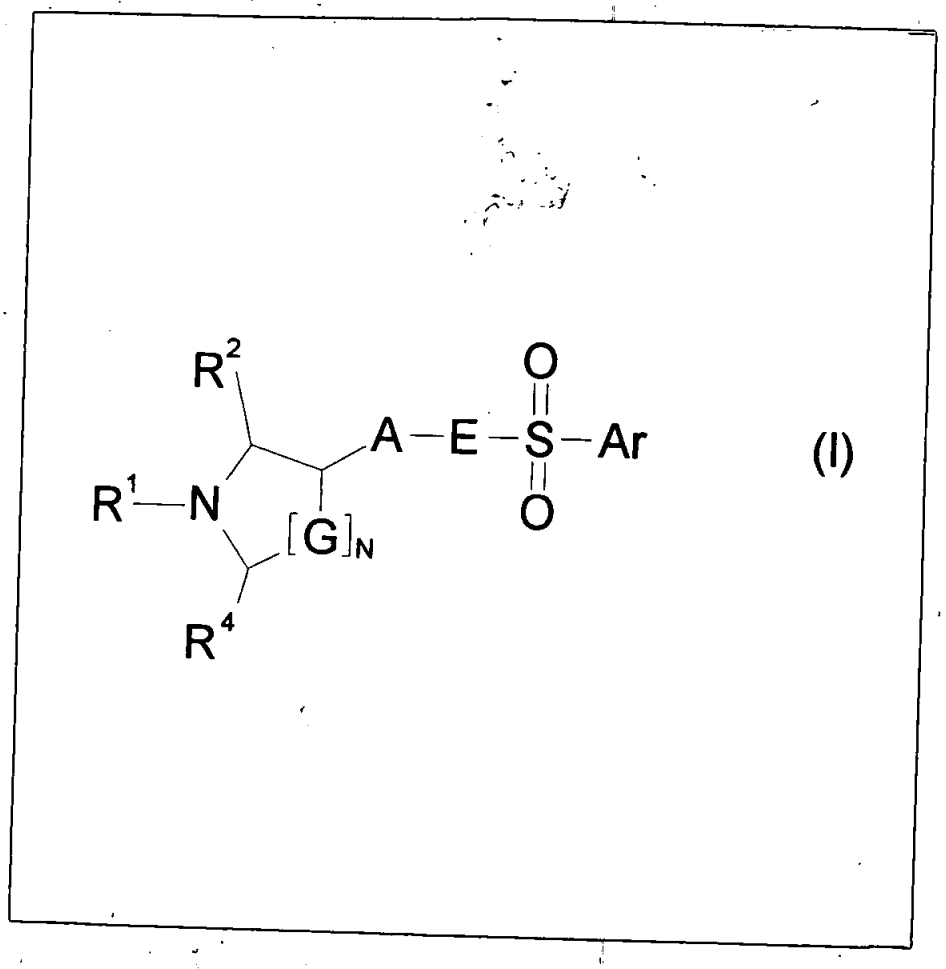
(I)

LLOREDA & CIA. S.A.
ABOGADOS
CALLE 72 No. 5 - 83 5o. PISO
APARTADO AEREO 12304
TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ABBOTT GMBH & CO. KG

SOLICITUD DE PATENTE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/EP2007/053807

ARTE FINAL (1)



(I)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

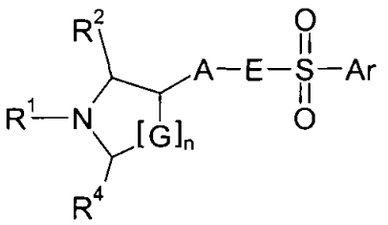
(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 205/04
(22) Fecha de solicitud: 10-10-08	(71) Solicitante(s): **ABBOTT GMBH & CO. KG**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 60/793,139 (32) ***Fecha*** 19-04-06 (33) ***País*** US	(72) Inventor(es): GRANDEL, Roland; BRAJE, Wilfried Martin; HAUPT, Andreas; TURNER, Sean Colm; LANGE, Udo; DRESCHER, Karla; UNGER, Liliane y PLATA, Dan.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19-11-08 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 18-04-07 No. de solicitud: ***PCT/EP2007/053807***	(87) Publicación internacional Fecha: ***25-10-07*** N° publicación: ***WO 2007/118899 A1***

(54) Título: **ARILSULFONAS HETEROCÍCLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6**

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula I



(I)

CARACTERIZADO PORQUE

n es 0, 1 o 2;

G es CH_2 o CHR^3;

R^1

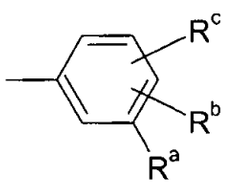
es H, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo sustituido por C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquenilo fluorado, formilo, acetilo, propionilo o bencilo;

R^2, R^3 y R^4 son, en forma independiente entre sí, H, metilo, fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo;

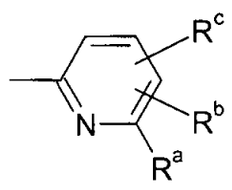
A es 1,4-fenileno o 1,3-fenileno, que es opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquilo fluorado y C_1-C_4-alcoxi fluorado;

E es NR^5 o CH_2, en donde R^5 es H o C_1-C_3-alquilo;

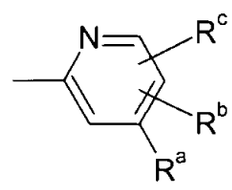
Ar es un radical de la fórmula A, B, C, D, E, F o G



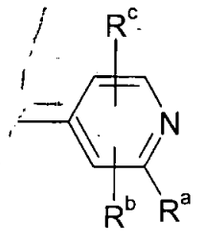
(A)



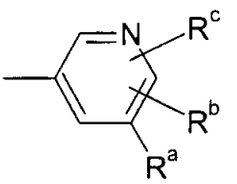
(B)



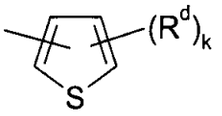
(C)



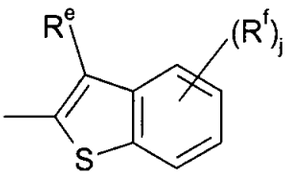
(D)



(E)



(F)



(G)

en donde

R^a es halógeno, hidroxilo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquenilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-hidroxialcoxi, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, C_1-C_6-alquilsulfinilo, C_1-C_6-alquilsulfinilo fluorado, C_1-C_6-alquilsulfonilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, piridilsulfonilo, benciloxi, fenoxi, fenilo, donde el radical fenilo y piridilo en los últimos 5 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o pueden tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CN, nitro, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo fluorado, C_1-C_6-alquilcarbonilamino, C_1-C_6-alquilcarbonilamino fluorado, carboxi, NH-C(O)-NR^6R^7, NR^6R^7, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, O-NR^6R^7, donde R^6 y R^7 son, en forma independiente entre sí, H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado o C_1-C_4-alcoxi o pueden formar, junto con N, un anillo saturado o insaturado de 4, 5, o 6 miembros, R^9-CO-NR^6-C_1-C_6-alquileno, donde R^6 tiene los valores que se han definido y R^9 es C_1-C_4-alquilo o fenilo, donde el radical fenilo puede no estar sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CH_2-piridilo, donde el radical piridilo puede no estar sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, o es un anillo heterocíclico saturado o insaturado, aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que comprende como miembros del anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre NR^8, donde R^8 es H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alquilcarbonilo o C_1-C_4-alquilcarbonilo fluorado, SO, SO_2 y CO, y donde el heterociclo puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, donde R^6 y R^7 tienen los valores que se han definido, carboxilo y C_1-C_4-alquioxicarbonilo;

R^b y R^c, en forma independiente entre sí, son H, halógeno, CH_3, OCH_3, CH_2F, OCH_2F, CHF_2, $OCHF_2$, CF_3, OCF_3, CH_2CH_2F, OCH_2CH_2F, CH_2CHF_2, OCH_2CHF_2, CH_2CF_3 o OCH_2CF_3;

R^d se define como R^a;

R^e es H o se define como R^a;

R^f se define como R^a;

k es 0, 1, 2 o 3; y

j es 0, 1, 2, 3 o 4;

con la salvedad de que R^a no es F, CH_2F, CHF_2, CF_3 u OCF_3 si A es 1,4-fenileno, Ar es un radical de la fórmula (A) y R^b y R^c son H o halógeno;

excepto los compuestos, donde R^1 es propilo, G es CH_2, n es 1, A es 1,4-fenileno, E es NH, Ar es un radical de fórmula (F) y R^d es halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo o un anillo heteroaromático de 5 miembros;

y sales de adición ácida de los mismos toleradas fisiológicamente.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ___ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 10-10-08
(51) Clasificación Internacional: C07D 205/04

(71) Solicitante(s): **ABBOTT GMBH & CO. KG**

(72) Inventor(es): GRANDEL, Roland; BRAJE, Wilfried Martin; HAUPT, Andreas; TURNER, Sean Colm; LANGE, Udo; DRESCHER, Karla; UNGER, Liliane y PLATA, Dan.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	60/793,139	19-04-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19-11-08
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 18-04-07
No. de solicitud: ***PCT/EP2007/053807***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***25-10-07***
N° publicación: ***WO 2007/118899 A1***

(54) Titulo:

ARILSULFONAS HETEROCÍCLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6

14

alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CN, nitro, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo fluorado, C_1-C_6-alquilcarbonilamino, C_1-C_6-alquilcarbonilamino fluorado, carboxi, NH-C(O)-NR^6R^7, NR^6R^7, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, O-NR^6R^7, donde R^6 y R^7 son, en forma independiente entre sí, H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado o C_1-C_4-alcoxi o pueden formar, junto con N, un anillo saturado o insaturado de 4, 5, o 6 miembros, R^9-CO-NR^6-C_1-C_6-alquileno, donde R^6 tiene los valores que se han definido y R^9 es C_1-C_4-alquilo o fenilo, donde el radical fenilo puede no estar sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CH_2-piridilo, donde el radical piridilo puede no estar sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, o es un anillo heterocíclico saturado o insaturado, aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que comprende como miembros del anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre NR^8, donde R^8 es H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alquilcarbonilo o C_1-C_4-alquilcarbonilo fluorado, SO, SO_2 y CO, y donde el heterociclo puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, donde R^6 y R^7 tienen los valores que se han definido, carboxilo y C_1-C_4-alquioxicarbonilo;

R^b y R^c, en forma independiente entre sí, son H, halógeno, CH_3, OCH_3, CH_2F, OCH_2F, CHF_2, $OCHF_2$, CF_3, OCF_3, CH_2CH_2F, OCH_2CH_2F, CH_2CHF_2, OCH_2CHF_2, CH_2CF_3 o OCH_2CF_3;

R^d se define como R^a;

R^e es H o se define como R^a;

R^f se define como R^a;

k es 0, 1, 2 o 3; y

j es 0, 1, 2, 3 o 4;

con la salvedad de que R^a no es F, CH_2F, CHF_2, CF_3 u OCF_3 si A es 1,4-fenileno, Ar es un radical de la fórmula (A) y R^b y R^c son H o halógeno;

excepto los compuestos, donde R^1 es propilo, G es CH_2, n es 1, A es 1,4-fenileno, E es NH, Ar es un radical de fórmula (F) y R^d es halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo o un anillo heteroaromático de 5 miembros;

y sales de adición ácida de los mismos toleradas fisiológicamente.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 10-10-08
51) Clasificación Internacional: C07D 205/04

(71) Solicitante(s): **ABBOTT GMBH & CO. KG**

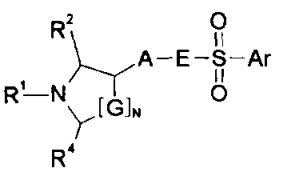
(72) Inventor(es): GRANDEL, Roland; BRAJE, Wilfried Martin; HAUPT, Andreas; TURNER, Sean Colm; LANGE, Udo; DRESCHER, Karla; UNGER, Liliane y PLATA, Dan.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
60/793,139 19-04-06 US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19-11-08
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 18-04-07
No. de solicitud: ***PCT/EP2007/053807***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***25-10-07***
No. Publicación : ***WO 2007/118899 A1***



(I)

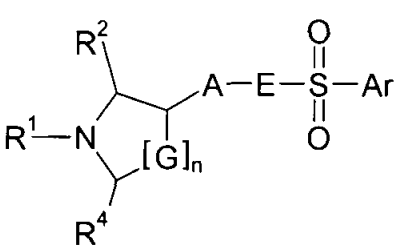
(54) Titulo:

ARILSULFONAS HETEROCÍCLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula I



(I)

CARACTERIZADO PORQUE

n es 0, 1 o 2;

G es CH_2 o CHR^3;

R^1

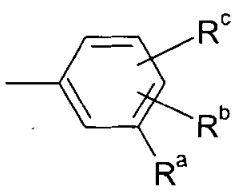
es H, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo sustituido por C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquenilo fluorado, formilo, acetilo, propionilo o bencilo;

R^2, R^3 y R^4 son, en forma independiente entre sí, H, metilo, fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo;

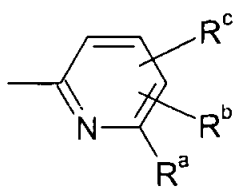
A es 1,4-fenileno o 1,3-fenileno, que es opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquilo fluorado y C_1-C_4-alcoxi fluorado;

E es NR^5 o CH_2, en donde R^5 es H o C_1-C_3-alquilo;

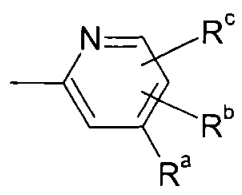
Ar es un radical de la fórmula A, B, C, D, E, F o G



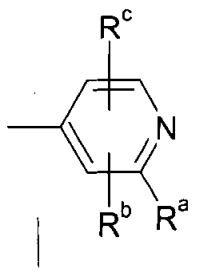
(A)



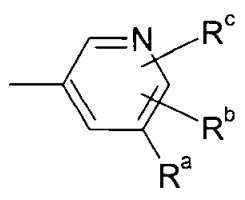
(B)



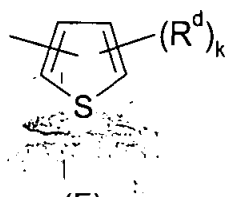
(C)



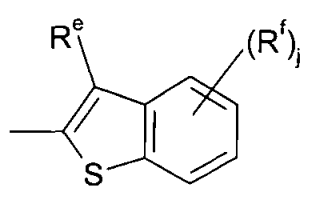
(D)



(E)



(F)



(G)

en donde

R^a es halógeno, hidroxilo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquenilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-hidroxialcoxi, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, C_1-C_6-alquilsulfinilo, C_1-C_6-alquilsulfinilo fluorado, C_1-C_6-alquilsulfonilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, piridilsulfonilo, benciloxi, fenoxi, fenilo, donde el radical fenilo y piridilo en los últimos 5 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o pueden tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/053807

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D205/04 C07D207/09 C07D211/28 C07D401/12 C07D403/12
C07D409/12 C07D409/14 C07D413/12 C07D413/14 C07D417/12
C07D417/14 A61K31/445 A61K31/397 A61K31/4025 A61P25/18

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 A61K A61P

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, WPI Data, CHEM ABS 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.
P,X	WO 2006/040182 A (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; DRESCHER KARLA [DE]; HAUPT ANDREAS [DE]; UNG) 20 April 2006 (2006-04-20) cited in the application abstract examples claims	1;23
P,X	WO 2006/091703 A (PSYCHENOMICS INC [US]; HAUSKE JAMES R [US]) 31 August 2006 (2006-08-31) abstract examples claims	36-40

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 July 2007	26/07/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Stix-Malaun, Elke

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/053807

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2006/096439 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; PYKE) 14 September 2006 (2006-09-14) abstract examples claims claim 2	36-40
X	US 2004/127502 A1 (BLACKBURN THOMAS P [US] ET AL) 1 July 2004 (2004-07-01) abstract examples paragraphs [1651], [1653] tables 7-10 claims claims 249,251	36-40
X	WO 02/083863 A (SEPRACOR INC [US]) 24 October 2002 (2002-10-24) abstract page 1 page 4 examples example 100 claims	36-40
A	WO 00/05225 A (MERCK PATENT GMBH [DE]; BOETTCHER HENNING [DE]; AMSTERDAM CHRISTOPH VA) 3 February 2000 (2000-02-03) cited in the application abstract examples claims	1,23,24, 30,36, 39,40
A	WO 98/27081 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; BROMIDGE STEVEN MARK [GB]; KING FRANCIS D) 25 June 1998 (1998-06-25) cited in the application abstract examples claims	1,23,24, 30,36, 39,40
A	SONESSON C ET AL: "SUBSTITUTED (S)-PHENYLPIPERIDINES AND RIGID CONGENERS AS PREFERENTIAL DOPAMINE AUTORECEPTOR ANTAGONISTS: SYNTHESIS AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 37, no. 17, 1994, pages 2735-2753, XP000925302 ISSN: 0022-2623 abstract page 2737; example 5; table 1	1,23,24, 30,36,39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/053807

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 24-29 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/053807

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006040182 A	20-04-2006	AU 2005293698 A1	20-04-2006
		CA 2583983 A1	20-04-2006
WO 2006091703 A	31-08-2006	NONE	
WO 2006096439 A	14-09-2006	NONE	
US 2004127502 A1	01-07-2004	NONE	
WO 02083863 A	24-10-2002	AU 2002314744 A1	28-10-2002
WO 0005225 A	03-02-2000	AU 5033899 A	14-02-2000
		BR 9912299 A	20-11-2001
		CA 2338209 A1	03-02-2000
		CN 1309654 A	22-08-2001
		HU 0102622 A2	28-12-2001
		ID 27846 A	26-04-2001
		JP 2002521377 T	16-07-2002
		NO 20010333 A	19-01-2001
		PL 345283 A1	03-12-2001
		SK 492001 A3	06-08-2001
		ZA 200101379 A	20-05-2002
WO 9827081 A	25-06-1998	AP 1277 A	05-05-2004
		AT 247099 T	15-08-2003
		AU 729056 B2	25-01-2001
		AU 6090498 A	15-07-1998
		BG 103530 A	31-01-2000
		BR 9713734 A	28-03-2000
		CA 2275492 A1	25-06-1998
		CN 1246116 A	01-03-2000
		CZ 9902203 A3	17-11-1999
		DE 69724142 D1	18-09-2003
		DE 69724142 T2	03-06-2004
		DZ 2376 A1	28-12-2002
		EA 2351 B1	25-04-2002
		EP 0946539 A1	06-10-1999
		ES 2203831 T3	16-04-2004
		HU 0000658 A2	28-02-2001
		ID 22821 A	09-12-1999
		JP 2001506646 T	22-05-2001
		MA 24426 A1	01-07-1998
		NO 993003 A	18-06-1999
		NZ 335970 A	26-10-2001
		OA 11066 A	10-03-2003
		PL 334337 A1	28-02-2000
		SK 80899 A3	14-02-2000
		TR 9901361 T2	23-08-1999
		TW 418205 B	11-01-2001
		US 6423717 B1	23-07-2002

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
25 October 2007 (25.10.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/118899 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 205/04 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 207/09 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
C07D 211/28 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/445* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61K 31/397* (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) *A61K 31/4025* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/053807

(22) International Filing Date: 18 April 2007 (18.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/793,139 19 April 2006 (19.04.2006) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ABBOTT GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden (DE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **GRANDEL, Roland** [DE/DE]; Birkenweg 49, 69221 Dossenheim (DE). **BRAJE, Wilfried Martin** [DE/DE]; Unter dem Hopfenberge 15, 31737 Rinteln (DE). **HAUPT, Andreas** [DE/DE]; Schaelzigweg 52, 68723 Schwetzingen (DE). **TURNER, Sean Colm** [GB/DE]; Lameystr. 21, 68165 Mannheim (DE). **LANGE, Udo** [DE/DE]; Folkungerstr. 19, 13593 Berlin (DE). **DRESCHER, Karla** [DE/DE]; Unteres Bieth 10, 69221 Dossenheim (DE). **UNGER, Liliane** [DE/DE]; Wollstr. 129, 67065 Ludwigshafen (DE). **PLATA, Dan** [US/US]; 14265 West Shelley Lane, Wadsworth, Illinois 60083 (US).

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

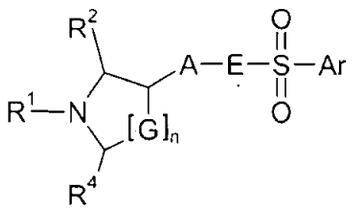
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: HETEROCYCLIC ARYLSULPHONES SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF THE SEROTONIN 5HT6 RECEPTOR



(I)

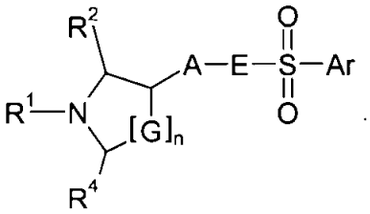
(57) Abstract: The invention relates to compounds of the formula (I) wherein the variables have meanings given in the claims and the description. The invention also relates to the use of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for preparing a medicament for the treatment of a medical disorder susceptible to the treatment with a $5HT_6$ receptor ligand.

WO 2007/118899 A1

ARILSULFONAS HETEROCÍCLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con compuestos de la fórmula I



(I)

en donde las variables tienen los significados dados en las reivindicaciones y la descripción. La invención también se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para tratar un trastorno clínico susceptible al tratamiento con un ligando del receptor 5HT6.

ARILSULFONAS HETEROCÍCLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos heterocíclicos. Los compuestos poseen propiedades terapéuticas valiosas y son particularmente apropiados para tratar enfermedades que responden a la modulación del receptor de serotonina 5-HT6.

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT), un neurotransmisor de monoamina y una hormona local, se forma mediante la oxidación y la descarboxilación del triptofano. La mayor concentración de serotonina se halla en las células de la enterocromafina del tracto gastrointestinal, y el resto está predominantemente presente en las plaquetas y el sistema nervioso central (CNS). La 5HT está implicada en una gran cantidad de vías fisiológicas y patofisiológicas. En la periferia, entra en contacto con una cantidad de 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 5HT se denominan serotonérgicas. La función de la 5HT es ejercida por su interacción con neuronas específicas (serotonérgicas). Hasta el momento se han identificado siete tipos de receptores 5HT: $5HT_1$ (con los subtipos $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5HT_{1D}$, $5HT_{1E}$ y $5HT_{1F}$), $5HT_2$ (con los subtipos $5HT_{2A}$, $5HT_{2B}$ y $5HT_{1C}$), $5HT_3$, $5HT_4$, $5HT_5$ (con los subtipos $5HT_{1A}$ y $5HT_{1B}$), $5HT_6$ y $5HT_7$. La mayoría de estos receptores se unen

a proteínas G, que afectan las actividades de la adenilato ciclasa o la fosfolipasa Cγ.

Los receptores $5HT_6$ humanos están unidos positivamente a la adenililo ciclasa. Están distribuidos a través de las regiones límbica, estriada y cortical del cerebro y presentan una afinidad elevada con los antipsicóticos.

Se espera que la modulación del receptor $5HT_6$ por sustancias apropiadas mejore determinados trastornos, incluyendo disfunciones cognitivas, tales como un déficit de la memoria, la cognición y el aprendizaje, asociado en particular con la enfermedad 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, tales como la esquizofrenia en particular, déficits cognitivos relacionados con la esquizofrenia, trastornos afectivos, tales como la depresión y los trastornos obsesivos compulsivos, trastornos del movimiento o motores, tales como la enfermedad de Parkinson y la epilepsia, la migraña, trastornos del sueño (incluyendo alteraciones del ritmo circadiano), trastornos de la alimentación, tales como la anorexia y la bulimia, determinados trastornos gastrointestinales, tales como el síndrome del intestino irritable, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, tales como la apoplejía, traumatismo espinal o cefálico, y lesiones cefálicas, tales como la hidrocefalia, la adicción a las drogas y la obesidad.

Otro neurotransmisor con implicaciones sobre el CNS es la dopamina. Los trastornos en el sistema de transmisión dopaminérgica resultan en enfermedades del sistema nervioso central que incluyen, por ejemplo,

esquizofrenia, depresión y enfermedad de Parkinson. Estas enfermedades, y otras, se tratan con drogas que interactúan con los receptores de dopamina.

Los receptores de dopamina se dividen en dos familias. Por un lado está el grupo D_2, que consiste en los receptores D_2, D_3 y D_4, y por otro lado está el grupo D_1, que consiste en los receptores D_1 y D_5. Mientras que los receptores D_1 y D_2 están ampliamente distribuidos, los receptores D_3 parecen presentar una expresión regioselectiva. Por consiguiente, estos receptores se hallan con preferencia en el sistema límbico y las regiones de proyección del sistema mesolímbico de la dopamina, especialmente en el nucleus accumbens, pero también en otras regiones, tales como la amígdala. Debido a esta expresión comparativamente regioselectiva, los receptores D_3 se consideran un blanco que tiene pocos efectos colaterales, y se asume que, si bien un ligando selectivo para D_3 tendría las propiedades de los antipsicóticos conocidos, no tendría sus efectos colaterales mediados por el receptor de dopamina D_2 receptor (P. Sokoloff et al., Localization and Function of the Receptor de dopanima D_3, Arzneim. Forsch./Drug Res. 42(1), 224 (1992); P. Sokoloff et al. Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D_3) as a Target for Neuroleptics, Nature, 347, 146 (1990)).

Los compuestos que poseen afinidad por el receptor de dopamina D_3 han sido descriptos en la técnica previa en diversas ocasiones, por ejemplo, en WO 95/04713, WO 96/23760, WO 97/45503, WO 99/58499, y en la solicitud de patente internacional no publicada PCT/EP 2005/011106.

En la técnica previa también se han descripto compuestos que poseen afinidad por el receptor $5HT_6$, por ejemplo, en WO 2005/037830, WO 2005/026125, WO 00/05225 y WO 98/27081. Sin embargo, su afinidad y su

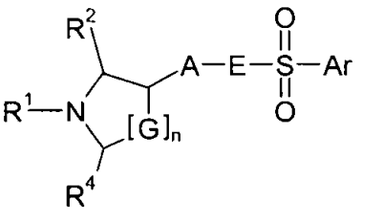
selectividad respecto del receptor $5HT_6$, o su perfil farmacológico, aún no son satisfactorias.

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que tienen una afinidad y una selectividad elevada por el receptor $5HT_6$, y que opcionalmente tienen una afinidad y una selectividad elevada (en particular respecto de D_2) por el receptor de dopamina D_3, por lo que permiten el tratamiento de trastornos relacionados o afectados por el receptor $5HT_6$. Se espera que los compuestos que presentan afinidad por ambos receptores sean apropiados para tratar trastornos relacionados o afectados por el receptor $5HT_6$ y el receptor D_3, por lo que permitirán el tratamiento de más de un aspecto del trastorno respectivo.

Los compuestos también deberían tener un buen perfil farmacológico, por ejemplo, una buena relación entre cerebro y plasma, una buena disponibilidad biológica, una buena estabilidad metabólica o una inhibición disminuida de la respiración mitocondrial.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención se basa en el objeto de proveer compuestos que actúan como ligandos del receptor $5HT_6$. Este objeto se logra en forma sorprendente por medio de los compuestos de la fórmula I



(I)

en donde

n es 0, 1 o 2;

G es CH_2 o CHR^3;

R^1

es H, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo sustituido por C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquenilo fluorado, formilo, acetilo, propionilo o bencilo;

R^2, R^3 y R^4 son, en forma independiente entre sí, H, metilo, fluorometilo, difluorometilo,

o trifluorometilo;

A

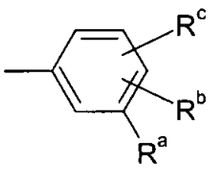
es 1,4-fenileno o 1,3-fenileno, que es opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquilo fluorado y C_1-C_4-alcoxi fluorado;

E

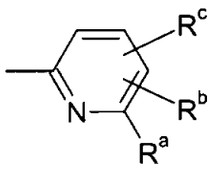
es NR^5 o CH_2, en donde R^5 es H o C_1-C_3-alquilo;

Ar

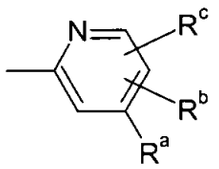
es un radical de la fórmula A, B, C, D, E, F o G



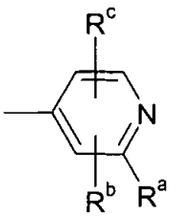
(A)



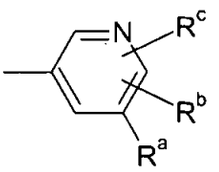
(B)



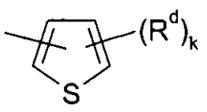
(C)



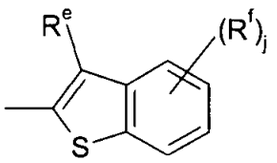
(D)



(E)



(F)



(G)

en donde

R^a

es halógeno, hidroxilo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquenilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-hidroxialcoxi, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, C_1-C_6-alquilsulfinilo, C_1-C_6-alquilsulfinilo fluorado, C_1-C_6-alquilsulfonilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, piridilsulfonilo, benciloxi, fenoxi, fenilo, donde el fenilo y el radical piridilo en los últimos 5 radicales pueden no estar sustituidos o pueden tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CN, nitro, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo fluorado, C_1-C_6-alquilcarbonilamino, C_1-C_6-alquilcarbonilamino fluorado, carboxi, NH-C(O)-NR^6R^7, NR^6R^7, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, O-NR^6R^7, donde R^6 y R^7 son, en forma independiente entre sí, H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-

alquilo fluorado o C_1-C_4-alcoxi o pueden formar, junto con N, un anillo saturado o insaturado de 4, 5, o 6 miembros, R^9-CO-NR^6-C_1-C_6-alquileno, donde R^6 tiene los valores que se han definido y R^9 es C_1-C_4-alquilo o fenilo, donde el radical fenilo puede no estar sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CH_2-piridilo, donde el radical piridilo puede no estar sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, o es un anillo heterocíclico saturado o insaturado, aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que comprende como miembros del anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre NR^8, donde R^8 es H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alquilcarbonilo o C_1-C_4-alquilcarbonilo fluorado, SO, SO_2 y CO, y donde el heterociclo puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, donde R^6 y R^7 tienen los valores que se han definido, carboxilo y C_1-C_4-alquioxicarbonilo;

R^b y R^c, en forma independiente entre sí, son H, halógeno, CH_3, OCH_3, CH_2F, OCH_2F, CHF_2, $OCHF_2$, CF_3, OCF_3, CH_2CH_2F, OCH_2CH_2F, CH_2CHF_2, OCH_2CHF_2, CH_2CF_3 o OCH_2CF_3;

R^d

se define como R^a;

R^e

es H o se define como R^a;

R^f

se define como R^a;

k

es 0, 1, 2 o 3; y

j

es 0, 1, 2, 3 o 4;

con la salvedad de que R^a no es F, CH_2F, CHF_2, CF_3 o OCF_3 si A es 1,4-fenileno, Ar es un radical de la fórmula (A) y R^b y R^c son H o halógeno; excepto los compuestos, donde R^1 es propilo, G es CH_2, n es 1, A es 1,4-fenileno, E es NH, Ar es un radical de fórmula (F) y R^d es halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo o un atillo heteroaromático de 5 miembros; y sales de adición ácida de los mismos toleradas fisiológicamente.

La presente invención por lo tanto se relaciona con compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición ácida toleradas fisiológicamente.

En una realización específica de los compuestos I, Ar es un radical de la fórmula (A), (B), (C), (D) o (E), donde los sustituyentes tienen los siguientes valores:

R^a

es halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquenilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-hidroxialcoxi, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, C_1-C_6-alquilsulfinilo, C_1-C_6-alquilsulfinilo fluorado, C_1-C_6-alquilsulfonilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, benciloxi, fenoxi, donde el radical fenilo en los últimos 3 radicales mencionados

puede no estar sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CN, nitro, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo fluorado, C_1-C_6-alquilcarbonilamino, C_1-C_6-alquilcarbonilamino fluorado, carboxi, NH-C(O)-NR^6R^7, NR^6R^7, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, O-NR^6R^7, donde R^6 y R^7 son, en forma independiente entre sí, H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado o C_1-C_4-alcoxi o pueden formar, junto con N, un anillo saturado o insaturado de 4, 5, o 6 miembros, o es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros que comprende como miembros del anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre NR^8, donde R^8 es H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alquilcarbonilo o C_1-C_4-alquilcarbonilo fluorado, SO, SO_2 y CO, y donde el heterociclo puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado y C_1-C_6-alcoxi; y

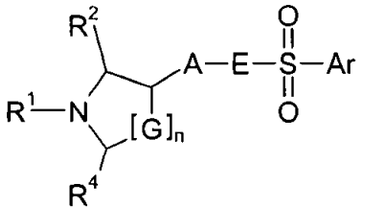
R^b y R^c, en forma independiente entre sí, son H, halógeno, CH_3, OCH_3, CHF_2, $OCHF_2$, CF_3 o OCF_3;

con la salvedad de que R^a no es F, CH_2F, CHF_2, CF_3 o OCF_3 si A es 1,4-fenileno y R^b y R^c son H o halógeno;

y sales de adición ácida de los mismos toleradas fisiológicamente.

La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula I y/o al menos una sal de adición ácida tolerada fisiológicamente de I, donde sea apropiado junto con un vehículo aceptable fisiológicamente y/o substancias auxiliares.

La presente invención también se relaciona con un método para tratar trastornos que responden a la influencia de antagonistas del receptor $5HT_6$ o agonistas de $5HT_6$, donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I



(I)

en donde

n

es 0, 1 o 2;

G

es CH_2 o CHR^3;

R^1

es H, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo sustituido por C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquenilo fluorado, formilo, acetilo, propionilo o bencilo;

R^2, R^3 y R^4 son, en forma independiente entre sí, H, metilo, fluorometilo, difluorometilo,

o trifluorometilo;

A

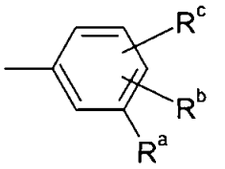
es 1,4-fenileno o 1,3-fenileno, que es opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquilo fluorado y C_1-C_4-alcoxi fluorado;

E

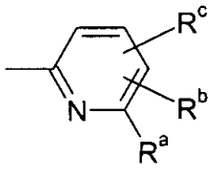
es NR^5 o CH_2, en donde R^5 es H o C_1-C_3-alquilo;

Ar

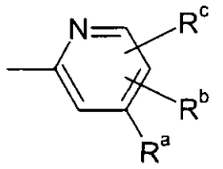
es un radical de la fórmula A, B, C, D, E, F o G



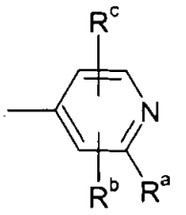
(A)



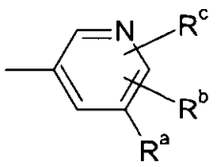
(B)



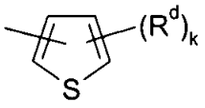
(C)



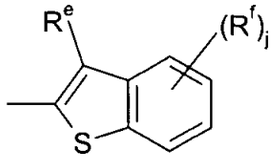
(D)



(E)



(F)



(G)

en donde

R^a

es halógeno, hidroxi, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquenilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-hidroxialcoxi, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-

alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, C_1-C_6-alquilsulfinilo, C_1-C_6-alquilsulfinilo fluorado, C_1-C_6-alquilsulfonilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, piridilsulfonilo, benciloxi, fenoxi, fenilo, donde el fenilo y el radical piridilo en los últimos 5 radicales pueden no estar sustituidos o pueden tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CN, nitro, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo fluorado, C_1-C_6-alquilcarbonilamino, C_1-C_6-alquilcarbonilamino fluorado, carboxi, NH-C(O)-NR^6R^7, NR^6R^7, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, O-NR^6R^7, donde R^6 y R^7 son, en forma independiente entre sí, H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado o C_1-C_4-alcoxi o pueden formar, junto con N, un anillo saturado o insaturado de 4, 5, o 6 miembros, R^9-CO-NR^6-C_1-C_6-alquileno, donde R^6 tiene los valores que se han definido y R^9 es C_1-C_4-alquilo o fenilo, donde el radical fenilo puede no estar sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CH_2-piridilo, donde el radical piridilo puede no estar sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, o es un anillo heterocíclico saturado o insaturado, aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que comprende como miembros del anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre NR^8, donde R^8 es H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alquilcarbonilo o C_1-C_4-alquilcarbonilo fluorado, SO, SO_2 y CO, y donde el heterociclo puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio

fluorado, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, donde R^6 y R^7 tienen los valores que se han definido, carboxilo y C_1-C_4-alquioxicarbonilo;

R^b y R^c, en forma independiente entre sí, son H, halógeno, CH_3, OCH_3, CH_2F, OCH_2F, CHF_2, $OCHF_2$, CF_3, OCF_3, CH_2CH_2F, OCH_2CH_2F, CH_2CHF_2, OCH_2CHF_2, CH_2CF_3 o OCH_2CF_3;

R^d

se define como R^a;

R^e

es H o se define como R^a;

R^f

se define como R^a;

k

es 0, 1, 2 o 3; y

j

es 0, 1, 2, 3 o 4;

y/o al menos una sal de adición ácida tolerada fisiológicamente de I a un sujeto que lo necesita.

La presente invención se relaciona además con el uso de un compuesto según se ha definido para el método precedente y/o sales de adición ácida fisiológicamente toleradas, para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno médico susceptible de tratamiento con un ligando del receptor 5-HT_6 .

En una realización específica, el compuesto usado de acuerdo con la invención o en el método de la invención según se ha definido, pero con las siguientes salvedades.

En una realización específica del uso y el método de la invención, en los compuestos I, Ar es un radical de la fórmula (A), (B), (C), (D) o (E), donde los sustituyentes tienen los siguientes valores:

R^1

es H, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo sustituido por C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquenilo fluorado, formilo, acetilo o propionilo;

R^a

es halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquenilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-hidroxialcoxi, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, C_1-C_6-alquilsulfinilo, C_1-C_6-alquilsulfinilo fluorado, C_1-C_6-alquilsulfonilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, benciloxi, fenoxi, donde el radical fenilo en los últimos 3 radicales mencionados puede no estar sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CN, nitro, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo fluorado, C_1-C_6-alquilcarbonilamino, C_1-C_6-alquilcarbonilamino fluorado, carboxi, NH-C(O)-NR^6R^7, NR^6R^7, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, O-NR^6R^7, donde R^6 y R^7 son, en forma independiente entre sí, H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado o C_1-C_4-alcoxi o pueden formar, junto con N, un anillo saturado o insaturado de 4, 5, o 6 miembros, o es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros que comprende como miembros del anillo 1, 2, 3 o 4

heteroátomos seleccionados entre N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre NR^8, donde R^8 es H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alquilcarbonilo o C_1-C_4-alquilcarbonilo fluorado, SO, SO_2 y CO, y donde el heterociclo puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado y C_1-C_6-alcoxi; y

R^b y R^c, en forma independiente entre sí, son H, halógeno, CH_3, OCH_3, CHF_2, $OCHF_2$, CF_3 o OCF_3;

con la salvedad de que R^a no es F, CH_2F, CHF_2, CF_3 o OCF_3 si A es 1,4-fenileno y R^b y R^c son H o halógeno.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los comentarios realizados a continuación con relación a aspectos preferidos de la invención, por ejemplo, respecto de significados preferidos de las variables del compuesto I, de compuestos preferidos I y de realizaciones preferidas del método o el uso de acuerdo con la invención, se aplican en cada caso por sí solos o combinados.

Las enfermedades que responden a la influencia de los antagonistas o los agonistas del receptor $5HT_6$ incluyen, en particular, trastornos y enfermedades del sistema nervioso central, en particular disfunciones cognitivas, tales como un déficit en la memoria, la cognición y el aprendizaje, en particular, asociado con la enfermedad 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, tales como la esquizofrenia en particular, déficits cognitivos relacionados con la esquizofrenia, trastornos afectivos, tales como la depresión, trastorno bipolar y

los trastornos obsesivos compulsivos, trastornos del movimiento o motores, tales como la enfermedad de Parkinson y la epilepsia, la migraña, trastornos del sueño (incluyendo alteraciones del ritmo circadiano), trastornos de la alimentación, tales como la anorexia y la bulimia, determinados trastornos gastrointestinales, tales como el síndrome del intestino irritable, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, tales como la apoplejía, traumatismo espinal o cefálico, y lesiones cefálicas, tales como la hidrocefalia, la adicción a las drogas y la obesidad.

De acuerdo con la invención, para tratar las indicaciones mencionadas con anterioridad se usa al menos un compuesto de la fórmula general I, que tiene los significados mencionados en la descripción. Teniendo en cuenta que los compuestos de la fórmula I de una constitución dada pueden existir en disposiciones espaciales diferentes, por ejemplo, si poseen uno o más centros de asimetría, anillos polisustituidos o enlaces dobles, o como tautómeros diferentes; también es posible usar mezclas enantioméricas, en particular, racematos, mezclas diastereoméricas y mezclas tautoméricas, sin embargo, preferiblemente se usan los enantiómeros, los diastereómeros y los tautómeros respectivos esencialmente puros de los compuestos de fórmula I y/o sus sales.

En particular, el átomo de carbono del anillo que contiene nitrógeno que contiene el grupo A puede tener una configuración (S) o (R). Sin embargo, se prefiere la configuración (S).

Más aún, el radical A puede estar en una posición cis o trans respecto de cualquiera de los sustituyentes R^2, R^3 o R^4 (si al menos uno de ellos no es hidrógeno). Sin embargo, se prefiere la posición trans.

Del mismo modo, es posible usar sales de los compuestos de la fórmula I que pueden ser toleradas en el ámbito fisiológico, especialmente sales de adición ácida con ácidos que pueden ser tolerados en el ámbito fisiológico. Los ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos que pueden ser tolerados en el ámbito fisiológico son el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, los ácidos C_1-C_4-alquilsulfónicos, tales como el ácido metansulfónico, los ácidos sulfónicos aromáticos, tales como el ácido bencenesulfónico y el ácido toluensulfónico, el ácido oxálico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido adípico y el ácido benzoico. Se describen otros ácidos utilizables en Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in drug research], Volumen 10, páginas 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966.

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.

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

C_1-C_4 Alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, 2-butilo, iso-butilo o *ter*-butilo. C_1-C_2 Alquilo es metilo o etilo, C_1-C_3 alquilo es además n-propilo o isopropilo.

C_1-C_6 Alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen C_1-C_4 alquilo como se ha mencionado y también pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-

dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

C_1-C_6 alquilo fluorado es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6, especialmente entre 1 y 4 átomos de carbono (=C_1-C_4 alquilo fluorado), en particular entre 1 y 3 átomos de carbono (=C_1-C_3 alquilo fluorado), en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de flúor como por ejemplo en fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, (R)-1-fluoroetilo, (S)-1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, (R)-1-fluoropropilo, (S)-1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1,1-difluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, (R)-2-fluoro-1-metiletilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilo, 1-(trifluorometil)-2,2,2-trifluoroetilo, 1-(trifluorometil)-1,2,2,2-tetrafluoroetilo, (R)-1-fluorobutilo, (S)-1-fluorobutilo, 2-fluorobutilo, 3-fluorobutilo, 4-fluorobutilo, 1,1-difluorobutilo, 2,2-difluorobutilo, 3,3-difluorobutilo, 4,4-difluorobutilo, 4,4,4-trifluorobutilo, y similares.

C_3-C_6 alquilo ramificado es alquilo con entre 3 y 6 átomos de carbono donde al menos uno es un átomo de carbono secundario o terciario. Los ejemplos son

isopropilo, tert.-butilo, 2- butilo, isobutilo, 2-pentilo, 2-hexilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1-metil-1-etilpropilo.

C_3-C_6 alquilo ramificado fluorado es alquilo con entre 3 y 6 átomos de carbono donde al menos uno es un átomo de carbono secundario o terciario en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de flúor.

C_1-C_6 Alcoxi es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6, en particular entre 1 y 4 átomos de carbono (= C_1-C_4 alcoxi), que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, 2-butoxi, iso-butoxi, tert.-butoxi pentiloxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 1-metilpentiloxi, 2-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 4-metilpentiloxi, 1,1-dimetilbutiloxi, 1,2-dimetilbutiloxi, 1,3-dimetilbutiloxi, 2,2-dimetilbutiloxi, 2,3-dimetilbutiloxi, 3,3-dimetilbutiloxi, 1-etilbutiloxi, 2-etilbutiloxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi y 1-etil-2-metilpropoxi.

C_1-C_6 alcoxi fluorado es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6, en particular entre 1 y 4 átomos de carbono (=C_1-C_4 alcoxi fluorado), en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de flúor como por ejemplo en fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, (R)-1-fluoroetoxi, (S)-1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, (R)-1-fluoropropoxi, (S)-1-fluoropropoxi, (R)-2-fluoropropoxi, (S)-2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 1,1-difluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 3,3-difluoropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, (R)-2-fluoro-1-metiletoxi, (S)-2-fluoro-1-metiletoxi, (R)-2,2-

difluoro-1-metiletoxi, (S)-2,2-difluoro-1-metiletoxi, (R)-1,2-difluoro-1-metiletoxi, (S)-1,2-difluoro-1-metiletoxi, (R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi, 2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetoxi, (R)-1-fluorobutoxi, (S)-1-fluorobutoxi, 2-fluorobutoxi, 3-fluorobutoxi, 4-fluorobutoxi, 1,1-difluorobutoxi, 2,2-difluorobutoxi, 3,3-difluorobutoxi, 4,4-difluorobutoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, y similares.

C_1-C_6 Hidroxialquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6, especialmente entre 1 y 4 átomos de carbono (= C_1-C_4 hadroxialquilo), en particular entre 1 y 3 átomos de carbono (= C_1-C_3 hidroxialquilo), en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo hidroxi, como por ejemplo en 2-hidroxietilo o 3-hidroxipropilo.

C_1-C_6-Alcoxi-C_1-C_6-alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6, especialmente entre 1 y 4 átomos de carbono, en particular entre 1 y 3 átomos de carbono, en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo C_1-C_6-alcoxi, como por ejemplo en metoximetilo, 2-metoxietilo, etoximetilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo y similares.

C_1-C_6-Alcoxi-C_1-C_6-alcoxi es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6, especialmente entre 1 y 4 átomos de carbono, en particular entre 1 y 3 átomos de carbono, en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo C_1-C_6-alcoxi, como por ejemplo en 2-metoxietoxi, etoximetoxi, 2-etoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 3-etoxipropoxi y similares.

C_1-C_6-Alquilcarbonilo es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6, especialmente entre 1 y 4 átomos de carbono (= C_1-C_4 alquilcarbonilo), en particular entre 1 y 3 átomos de carbono (=C_1-C_3 alquilcarbonilo fluorado), en donde uno de los átomos de hidrógeno se

reemplaza por un grupo carbonilo (CO), como por ejemplo en acetilo y propionilo.

C_1-C_6-alquilcarbonilo fluorado es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6, especialmente entre 1 y 4 átomos de carbono (=C_1-C_4 alquilcarbonilo fluorado), en particular entre 1 y 3 átomos de carbono (=C_1-C_3 alquilcarbonilo fluorado), en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo carbonilo (CO) y en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno restantes, por ejemplo 1, 2, 3, o 4 de los átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de flúor, como por ejemplo en trifluoroacetilo y 3,3,3-trifluoropropionilo.

C_1-C_6-Alquilcarbonilamino es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6, especialmente entre 1 y 4 átomos de carbono (= C_1-C_4 alquilcarbonilamino), en particular entre 1 y 3 átomos de carbono (= C_1-C_4 alquilcarbonilamino), en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo carbonilamino (CO-NH-), como por ejemplo en acetamido (acetilamino) (CH_3CONH-) y propionamido (CH_3CH_2CONH-).

C_1-C_6-alquilcarbonilamino fluorado es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6, especialmente entre 1 y 4 átomos de carbono (=C_1-C_4 alquilcarbonilamino fluorado), en particular entre 1 y 3 átomos de carbono (=C_1-C_4 alquilcarbonilamino fluorado), en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo carbonilamino (CO-NH-) y en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno restantes, por ejemplo 1, 2, 3, o 4 de los átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de flúor, como por ejemplo en trifluoroacetilamino y 3,3,3-trifluoropropionilamino.

C_1-C_6 Alquiltio (también llamado C_1-C_6-alquilsulfanilo) (o C_1-C_6-alquilsulfinilo o C_1-C_6-alquilsulfonilo, respectivamente) hace referencia a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6 átomos de carbono, por ejemplo entre 1 y 4 átomos de carbono, que están unidos al resto de la molécula por medio de un átomo de azufre (o S(O)O en el caso de alquilsulfinilo o $S(O)_2O$ en el caso de alquilsulfonilo, respectivamente), en cualquier enlace en el grupo alquilo. Los ejemplos para C_1-C_4-alquiltio incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, y n-butiltio. Los ejemplos para C_1-C_4-alquilsulfinilo incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, y n-butilsulfinilo. Los ejemplos para C_1-C_4-alquilsulfonilo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, y n-butilsulfonilo.

C_1-C_6 alquiltio fluorado (también llamado C_1-C_6-alquilsulfanilo fluorado) es un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6, en particular entre 1 y 4 átomos de carbono, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. C_1-C_6 alquilsulfinilo fluorado es un grupo alquilsulfinilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6, en particular entre 1 y 4 átomos de carbono, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor. C_1-C_6 alquilsulfonilo fluorado es un grupo alquilsulfonilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6, en particular entre 1 y 4 átomos de carbono, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor.

C_3-C_6 Cicloalquilo es un radical cicloalifático con entre 3 y 6 átomos de C, como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El radical cicloalquilo puede no estar sustituido o puede tener 1, 2, 3 o 4 C_1-C_4 radicales

alquilo, preferentemente un radical metilo. Un radical alquilo se ubica preferentemente en la posición 1 del radical cicloalquilo, como por ejemplo en 1-metilciclopropilo o 1-metilciclobutilo.

C_3-C_6 cicloalquilo fluorado es un radical cicloalifático con entre 3 y 6 átomos de C, como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de flúor como por ejemplo en 1-fluorociclopropilo, 2-fluorociclopropilo, (S)- y (R)-2,2-difluorociclopropilo, 1,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, pentafluorociclopropilo, 1-fluorociclobutilo, 2-fluorociclobutilo, 3-fluorociclobutilo, 2,2-difluorociclobutilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1,2-difluorociclobutilo, 1,3-difluorociclobutilo, 2,3-difluorociclobutilo, 2,4-difluorociclobutilo, o 1,2,2-trifluorociclobutilo.

C_2-C_6-Alquenilo es un radical hidrocarbonado con una sola instauración con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, por ejemplo vinilo, alilo (2-propen-1-ilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metalilo (2-metilprop-2-en-1-il) y similares. C_3-C_6-Alquenilo es, en particular, alilo, 1-metilprop-2-en-1-ilo, 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, metalilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 1-metilbut-2-en-1-ilo o 2-etilprop-2-en-1-ilo.

C_2-C_6-alquenilo fluorado es un radical hidrocarbonado con una sola instauración con 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, I, en donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de flúor como por ejemplo en 1-fluorovinilo, 2-fluorovinilo, 2,2-fluorovinilo, 3,3,3-fluoropropenilo, 1,1-difluoro-2-propenilo 1-fluoro-2-propenilo y similares.

C_1-C_6-Alquileno es un grupo hidrocarbonado de unión que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, como metileno, etileno, 1,2- y 1,3-propileno, 1,4-butileno y similares.

Los ejemplos de radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros comprenden 2-, 3-, o 4-piridilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, pirazinilo, 3- o 4-piridazinilo, 2- o 3-tienilo, 2-or 3-furilo, 2- o 3- pirrolilo, 2-, 3- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 3- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 2- o 5-[1,3,4]oxadiazolilo, 4- o 5-[1,2,3]oxadiazolilo, 3- o 5-[1,2,4]oxadiazolilo, 2- o 5-[1,3,4]tiadiazolilo, 2- o 5-[1,3,4]tiadiazolilo, 4- o 5-[1,2,3]tiadiazolilo, 3- o 5-[1,2,4]tiadiazolilo 1*H*-, 2*H*- o 3*H*-1,2,3-triazol-4-ilo, 2*H*-triazol-3-ilo, 1*H*-, 2*H*-, o 4*H*-1,2,4-triazolilo y 1*H*- o 2*H*-tetrazolilo, que pueden no estar sustituidos o que pueden llevar 1, 2 o 3 de los radicales mencionados R^a.

Los ejemplos de un anillo fenilo fusionado a un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 5 o 6 miembros comprenden indenilo, indanilo, naftilo, 1,2- o 2,3-dihidronaftilo, tetralina, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxatiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazinilo, dihidrobenzoxazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, cromenilo, cromanilo y similares, que pueden no estar sustituidos o que pueden llevar 1, 2 o 3 de los radicales mencionados R^a. Este sistema fusionado puede unirse al resto de la molécula (más precisamente al grupo sulfonilo) a través de átomos de carbono de la porción fenilo o a través de átomos del anillo (átomos de C o N) del anillo fusionado a fenilo.

Los ejemplos para anillos heterocíclicos saturados o insaturados de entre 3 y 7 miembros (como radicales R^a) comprenden anillos heterocíclicos saturados o

insaturados, aromáticos o no aromáticos. Los ejemplos por lo tanto incluyen, además de los radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros que se han definido, aziridilo, diaziridinilo, oxiranilo, azetidinilo, azetinilo, di- y tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxopirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxo-oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxotiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo y similares.

Si R^6 y R^7 forman junto con N a un anillo de 4, 5 o 6 miembros, los ejemplos para este tipo de radical comprenden, además de los radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros que se han definido que contienen al menos un átomo de N como miembro del anillo, azetidinilo, azetinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y similares.

En los compuestos de fórmula I, n preferentemente es 0 o 1; es decir el anillo que contiene nitrógeno es un grupo azetidinilo o un grupo pirrolidinilo; y particularmente, n es 1, lo que significa que en una realización particularmente preferida, el anillo que contiene nitrógeno es un anillo pirrolidinilo.

Preferentemente, el radical R^1 se selecciona entre H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo que está sustituido con C_3-C_6-cicloalquilo o hidroxi, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_2-C_4-alquenilo y bencilo. Se da más preferencia a H, propilo, ciclopropilmetileno, etilo fluorado, por ejemplo 2-fluoroetilo, propilo fluorado, por ejemplo 3-fluoropropilo, hidroxipropilo, por ejemplo 3-hidroxipropilo, propionilo, alilo y bencilo. Más preferentemente, R^1 se selecciona entre H, propilo, etilo, metilo, ciclopropilmetileno, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-hidroxipropilo, alilo y bencilo. Aún más preferentemente, R^1 se selecciona entre H, propilo,

ciclopropilmetileno, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-hidroxipropilo, alilo o bencilo. En una realización particularmente preferida, R^1 es H, n-propilo o alilo, en particular H o n-propilo y especialmente H.

Preferentemente, R^2, R^3 y R^4 son H, CH_3 o CH_2F y más preferentemente H.

Si el grupo A está sustituido, los sustituyentes preferidos se seleccionan entre halógeno, en particular flúor, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi. Los sustituyentes más preferidos se seleccionan entre halógeno, en particular flúor, y metoxi. Específicamente, el sustituyente es metoxi. Los ejemplos incluyen 2-fluoro-1,4-fenileno, 3-fluoro-1,4-fenileno, 2-fluoro-1,3-fenileno, 4-fluoro-1,3-fenileno, 2-metoxi-1,4-fenileno, 3-metoxi-1,4-fenileno, 2-metoxi-1,3-fenileno y 3-metoxi-1,3-fenileno. En una realización específica, A es 1,4-fenileno no sustituido o 1,3-fenileno no sustituido. más específicamente, A es 1,3-piridileno, en particular 1,3-piridileno no sustituido.

El grupo E es preferentemente NR^5, más preferentemente NH o NCH_3 y en particular NH.

En una realización preferida de la invención, Ar es un radical de la fórmula (A), (B), (C), (D) o (E). Se da preferencia particular al radical (A). Entre los radicales piridilo (B) a (E), se da preferencia a los radicales (C) y (E).

En estos radicales Ar (A) a (E), R^a se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio fluorado, C_1-C_6-alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, benciloxi, fenoxi, CN, nitro, acetilo, trifluoroacetilo, acetamido, carboxi, NH-C(O)-NH_2,

NR^6R^7, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, O-NR^6R^7, donde R^6 y R^7 son, en forma independiente entre sí, H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado o C_1-C_4-alcoxi, y un anillo heterocíclico saturado o insaturado, aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que comprende como miembros del anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre NR^8, donde R^8 tiene los valores que se han definido y es preferentemente H o C_1-C_4-alquilo como por ejemplo metilo, SO, SO_2 y CO, y donde el anillo heterocíclico de entre 3 y 7 miembros puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado y C_1-C_6-alcoxi.

Preferentemente, el anillo heterocíclico saturado o insaturado de entre 3 y 7 miembros se selecciona entre azetidin-1-ilo, 2-metilazetidinilo, 3-metoxiazetidinilo, 3-hidroxiazetidinilo, 3-fluoroazetidinilo, 2,2-difluoroazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, 2- y 3-fluoropirrolidin-1-ilo, 2,2-difluoropirrolidin-1-y 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 2- y 3-metilpirrolidin-1-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, 2,2-dimetilpirrolidin-1-ilo, 3,3-dimetilpirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2- y 3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, 2-oxo-oxazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 2-fluoropiperidin-1-ilo, 2,2-difluoropiperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxotiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, 1-metilpirrol-2-ilo, 1-metilpirrol-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 5-propiltiofen-2-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 4-fluoropirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo,

[1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, 4-metil-[1,2,4]triazol-3-ilo, 2-metil-[1,2,3]triazol-4-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,2,3]-oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo, 2-metiltetrazol-5-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo, furazan-3-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo y 2-metilpirimidin-4-ilo.

Más preferentemente, el anillo heterocíclico saturado o insaturado de entre 3 y 7 miembros se selecciona entre anillos que contienen nitrógeno como por ejemplo azetidin-1-ilo, 2-metilazetidinilo, 3-metoxiazetidinilo, 3-hidroxiazetidinilo, 3-fluoroazetidinilo, 2,2-difluoroazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, 2- y 3-fluoropirrolidin-1-ilo, 2,2-difluoropirrolidin-1-y 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 2- y 3-metilpirrolidin-1-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, 2,2-dimetilpirrolidin-1-ilo, 3,3-dimetilpirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2- y 3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, 2-oxo-oxazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 2-fluoropiperidin-1-ilo, 2,2-difluoropiperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxotiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, 1-metilpirrol-2-ilo, 1-metilpirrol-3-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 4-fluoropirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, 4-metil-[1,2,4]triazol-3-ilo, 2-metil-[1,2,3]triazol-4-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,2,3]-oxadiazol-

5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo, 2-metiltetrazol-5-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo, furazan-3-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo y 2-metilpirimidin-4-ilo.

Aún más preferentemente, el anillo heterocíclico saturado o insaturado de entre 3 y 7 miembros se selecciona entre anillos que contienen nitrógeno que están unidos al anillo fenilo o piridilo del grupo Ar a través de su átomo de nitrógeno, como por ejemplo azetidin-1-ilo, 2-metilazetidin-1-ilo, 3-metoxiazetidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, 3-fluoroazetidin-1-ilo, 2,2-difluoroazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 2- y 3-fluoropirrolidin-1-ilo, 2,2-difluoropirrolidin-1-y 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 2- y 3-metilpirrolidin-1-ilo, 2,2-dimetilpirrolidin-1-ilo, 3,3-dimetilpirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2- y 3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, 2-oxo-oxazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 2-fluoropiperidin-1-ilo, 2,2-difluoropiperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxotiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 4-fluoropirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, 4-metil-[1,2,4]triazol-3-ilo, 2-metil-[1,2,3]triazol-4-ilo, tetrazol-1-ilo y tetrazol-2-ilo.

En una realización alternativa aún más preferida, el anillo heterocíclico saturado o insaturado de entre 3 y 7 miembros se selecciona entre anillos heteroaromáticos que contienen nitrógeno de 5 o 6 miembros, preferentemente de 5 miembros unidos a través de un átomo de carbono, como por ejemplo pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, 1-metilpirrol-2-ilo, 1-metilpirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo,

tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, 4-metil-[1,2,4]triazol-3-ilo, 2-metil-[1,2,3]triazol-4-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,2,3]-oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, tetrazol-5-ilo, 2-metiltetrazol-5-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo, furazan-3-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo y 2-metilpirimidin-4-ilo.

El anillo heterocíclico no está sustituido o está sustituido con un sustituyente que se selecciona preferentemente entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alcoxi y C_1-C_4-alcoxi fluorado y en particular entre halógeno, en particular flúor, C_1-C_4-alquilo, especialmente metilo, y C_1-C_4-alquilo fluorado, especialmente metilo fluorado.

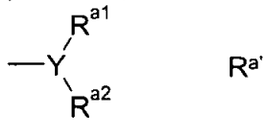
En una realización preferida, R^a se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alcoxi fluorado, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi, C_2-C_4-alquenilo, C_2-C_4-alquenilo fluorado, NR^6R^7, ONR^6R^7, C_1-C_6-alquilen-NR^6R^7, donde R^6 y R^7 son en forma independiente entre sí H, C_1-C_4-alquilo o C_1-C_4-alcoxi, ureido ($NHCONH_2$) C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado , acetilo, carboxilo, hidroxi, ciano, nitro, benzoxi, metilsulfanilo, fluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, metilsulfonilo y uno de los anillos heterocíclicos saturados o insaturados de entre 3 y 7 miembros que se han mencionado, en particular azetidin-1-ilo, 2-metilazetidinilo, 3-metoxiazetidinilo, 3-hidroxiazetidinilo, 3-fluoroazetidinilo, 2,2-difluoroazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, 2- y 3-fluoropirrolidin-1-ilo, 2,2-difluoropirrolidin-1- y 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 2- y 3-metilpirrolidin-1-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, 2,2-

dimetilpirrolidin-1-ilo, 3,3-dimetilpirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2- y 3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, 2-oxo-oxazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 2-fluoropiperidin-1-ilo, 2,2-difluoropiperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxotiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, 1-metilpirrol-2-ilo, 1-metilpirrol-3-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 4-fluoropirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, 4-metil-[1,2,4]triazol-3-ilo, 2-metil-[1,2,3]triazol-4-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,2,3]-oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo, 2-metiltetrazol-5-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo, furazan-3-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo y 2-metilpirimidin-4-ilo.

En una realización más preferida, R^a se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alcoxi, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi, C_2-C_4-alquenilo, C_3-C_6- cicloalquilo, C_3-C_6- cicloalquilo fluorado, ureido, acetilo, acetilamino, carboxilo, hidroxi, ciano, nitro, benzoxi, trifluorometilsulfanilo, metilsulfonilo, azetidin-1-ilo, 2-metilazetidinilo, 3-metoxiazetidinilo, 3-hidroxiazetidinilo, 3-fluoroazetidinilo, 2,2-difluoroazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, 2- y 3-fluoropirrolidin-1-ilo, 2,2-difluoropirrolidin-1-y 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 2- y 3-

metilpirrolidin-1-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, 2,2-dimetilpirrolidin-1-ilo, 3,3-dimetilpirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2- y 3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, 2-oxo-oxazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 2-fluoropiperidin-1-ilo, 2,2-difluoropiperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxotiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, 1-metilpirrol-2-ilo, 1-metilpirrol-3-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 4-fluoropirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, 4-metil-[1,2,4]triazol-3-ilo, 2-metil-[1,2,3]triazol-4-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,2,3]-oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo, 2-metiltetrazol-5-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo, furazan-3-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo y 2-metilpirimidin-4-ilo.

En una realización alternativa preferida, R^a tiene la fórmula $R^{a'}$



$R^{a'}$

en donde

Y es N, CH o CF,

R^{a1} y R^{a2} se seleccionan en forma independiente entre sí entre C_1-C_2-alquilo, en particular metilo, C_1-C_2-alquilo fluorado, en particular fluorometilo,

difluorometilo o trifluorometilo, donde si Y es CH o CF uno de los radicales R^{a1} o R^{a2} también puede ser hidrógeno o flúor, o

R^{a1} y R^{a2} forman un radical $(CH_2)_m$ en donde 1 o 2 de los átomos de hidrógeno pueden reemplazarse por flúor y en donde m es 2, 3 o 4, en particular CH_2-CH_2, CHF-CH_2 CF_2-CH_2, CH_2-CH_2-CH_2, CHF-CH_2-CH_2, CF_2-CH_2-CH_2, CH_2-CHF-CH_2, CH_2-CF_2-CH_2.

En el caso de que R^{a1} y R^{a2} sean diferentes entre sí, el radical de la fórmula mencionada Ra puede tener configuración (R) o (S) en relación a la porción Y.

Los ejemplos de radicales preferidos de la fórmula $R^{a'}$ comprenden isopropilo, (R)-1-fluoroetilo, (S)-1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, (R)-1-fluoropropilo, (S)-1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1,1-difluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 1-fluorociclopropilo, (S)- y (R)-2,2-difluorociclopropilo y 2-fluorociclopropilo.

Entre los radicales de la fórmula $R^{a'}$ se prefieren los que llevan 1, 2, 3 o 4, en particular 1, 2 o 3 átomos de flúor.

R^b y R^c, en forma independiente entre sí, son H, halógeno, CH_3, OCH_3, CH_2F, OCH_2F, CHF_2, $OCHF_2$, CF_3, OCF_3, CH_2CH_2F, OCH_2CH_2F, CH_2CHF_2, OCH_2CHF_2, CH_2CF_3 o OCH_2CF_3. Si R^b y R^c son ambos diferentes de H, se prefiere que uno de R^b y R^c se seleccione entre halógeno y que el otro se seleccione entre halógeno, CH_3, OCH_3, CH_2F, OCH_2F, CHF_2, $OCHF_2$, CF_3, OCF_3, CH_2CH_2F, OCH_2CH_2F, CH_2CHF_2, OCH_2CHF_2, CH_2CF_3 y OCH_2CF_3 y específicamente entre CH_3, OCH_3, CH_2F, OCH_2F, CHF_2, $OCHF_2$, CF_3, OCF_3, CH_2CH_2F y OCH_2CH_2F.

Los ejemplos preferidos para Ar, donde Ar es un radical de fórmula (A), (B), (C), (D) o (E), son en particular los siguientes: 3-metilfenilo, 3-etilfenilo, 3-propilfenilo, 3-isopropilfenilo, 3-sec-butilfenilo, 3-isobutilfenilo, 3-ter-butilfenilo, 3-(1,1-dimetilpropil)-fenilo, 3-vinilfenilo, 3-isopropenilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-iodofenilo, 3-(fluorometil)fenilo, 3-(difluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-(1-fluoroetil)-fenilo, 3-((S)-1-fluoroetil)-fenilo, 3-((R)-1-fluoroetil)-fenilo, 3-(2-fluoroetil)-fenilo, 3-(1,1-difluoroetil)-fenilo, 3-(2,2-difluoroetil)-fenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo, 3-(3-fluoropropil)-fenilo, 3-(2-fluoropropil)-fenilo, 3-((S)-2-fluoropropil)-fenilo, 3-((R)-2-fluoropropil)-fenilo, 3-(3,3-difluoropropil)-fenilo, 3-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo, 3-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo, 3-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo, 3-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo, 3-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo, 3-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo, 3-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo, 3-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo, 3-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo, 3-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo, 3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo, 3-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo, 3-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo, 3-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-propoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 3-butoxifenilo, 3-(fluorometoxi)-fenilo, 3-(difluorometoxi)-fenilo, 3-(trifluorometoxi)-fenilo, 3-(2-fluoroetoxi)-fenilo, 3-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo, 3-ciclopropilfenilo, 3-ciclobutilfenilo, 3-ciclopentilfenilo, 3-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-bromo-2-fluorofenilo, 2-bromo-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-bromo-2,5-difluorofenilo, 4-bromo-2,5-difluorofenilo, 5-bromo-2,4-difluorofenilo, 3-bromo-2,4-difluorofenilo, 4-cloro-3-(trifluorometil)-fenilo, 2-cloro-

5-(trifluorometil)-fenilo, 2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo, 4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo, 4-bromo-3-(trifluorometil)-fenilo, 3-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo, 2-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo, 3-bromo-4-metoxifenilo, 3-bromo-4-(trifluorometoxi)-fenilo, 3,5-dibromo-4-(2-fluoroetoxi)-fenilo, 2-fluoro-3-isopropilfenilo, 4-fluoro-3-isopropilfenilo, 3-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo, 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo, 3-acetilfenilo, 3-acetilaminofenilo, 3-carboxifenilo, 3-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 3-hidroxifenilo, 3-(O-bencil)-fenilo, 3-(2-metoxietoxi)-fenilo, 3-(CH_2-$N(CH_3)_2$)-fenilo, 3-(NH-CO-NH_2)-fenilo, 3-(metilsulfanil)-fenilo, 3-(fluorometilsulfanil)-fenilo, 3-(difluorometilsulfanil)-fenilo, 3-(trifluorometilsulfanil)-fenilo, 3-(metilsulfonil)-fenilo, 3-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo, 3-(metoxiamino)-fenilo, 3-(etoxiamino)-fenilo, 3-(N-metilaminooxi)-fenilo, 3-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo, 3-cianofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,5-di-(trifluorometil)-fenilo, 3,5-di-(trifluorometil)-fenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenilo, 3-(azetidin-1-il)-fenilo, 3-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo, 3-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo, 3-(2,2-difluoroazetidin-1-il)-fenilo, 3-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo, 3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo, 3-(pirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(pirrolidin-2-il)-fenilo, 3-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo, 3-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo, 3-(pirrolidin-3-il)-fenilo, 3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo, 3-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo, 3-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-fenilo, 5-(pirrolidin-1-il)-2-metoxifenilo, 3-(pirrolidin-1-il)-4-metoxifenilo, 5-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo, 3-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo, 3-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(2,2-

difluoropirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo, 3-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo, 3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo, 3-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo, 3-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo, 3-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo, 3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo, 3-(piperidin-1-il)-fenilo, 3-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo, 3-(2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo, 3-(2,2-difluoropiperidin-1-il)-fenilo, 3-(piperazin-1-il)-fenilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo, 3-(morfolin-4-il)-fenilo, 3-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)-fenilo, 5-(morfolin-4-il)-2-metoxifenilo, 3-(morfolin-4-il)-4-metoxifenilo, 5-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo, 3-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo, 3-(tiomorfolin-4-il)-fenilo, 3-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo, 3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo, 3-(pirrol-1-il)-fenilo, 3-(pirrol-2-il)-fenilo, 3-(pirrol-3-il)-fenilo, 3-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo, 3-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo, 3-(furan-2-il)-fenilo, 3-(furan-3-il)–fenilo, 3-(tiofen-2-il)–fenilo, 3-(tiofen-3-il)–fenilo, 3-(5-propiltien-2-il)–fenilo, 3-(pirazol-1-il)–fenilo, 3-(pirazol-3-il)–fenilo, 3-(pirazol-4-il)–fenilo, 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo, 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo, 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo, 3-(4-fluoropirazol-1-il)–fenilo, 3-(1H-imidazol-2-il)-fenilo, 3-(imidazol-1-il)-fenilo, 3-(1-metilimidazol-2-

il)-fenilo, 3-(oxazol-2-il)-fenilo, 3-(oxazol-4-il)-fenilo, 3-(oxazol-5-il)-fenilo, 4-fluoro-3-(oxazol-4-il)-fenilo, 3-(isoxazol-3-il)-fenilo, 3-(isoxazol-4-il)-fenilo, 3-(isoxazol-5-il)-fenilo, 3-(tiazol-2-il)-fenilo, 3-(tiazol-4-il)-fenilo, 3-(tiazol-5-il)-fenilo, 3-(2-metiltiazol-4-il)-fenilo, 3-(2-metiltiazol-5-il)-fenilo, 3-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo, 3-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo, 3-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo, 3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo, 3-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo, 3-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo, 3-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo, 3-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo, 3-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo, 3-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo, 3-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo, 3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo, 3-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo, 3-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo, 3-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo, 3-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo, 3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo, 3-(tetrazol-1-il)-fenilo, 3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo, 3-furazan-3-il-fenilo, 3-(pirid-2-il)-fenilo, 3-(pirid-3-il)-fenilo, 3-(pirid-4-il)-fenilo, 3-(pirimidin-2-il)-fenilo, 3-(pirimidin-4-il)-fenilo, 3-(2-metilpirimidin-4-il)-fenilo, 3-(pirimidin-5-il)-fenilo, 5-bromopiridin-3-ilo, 3-bromo-2-cloropiridin-5-ilo, 4-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 4-(trifluorometil)-piridin-2-ilo, 6-(trifluorometil)-piridin-2-ilo, 5-(trifluorometil)-piridin-3-ilo, 5-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilo, 3-(pirrolidin-1-il)-2-cloropiridin-5-ilo y 3-(morfolin-4-il)-2-cloropiridin-5-ilo.

En una realización alternativa preferida; Ar es a grupo de las fórmulas (F) o (G), donde se prefiere particularmente (F).

En los compuestos I, en donde Ar es un radical (F), R^d se selecciona preferentemente entre halógeno, hidroxilo, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alquilsulfonilo, C_1-C_4-alquilsulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, piridilsulfonilo, fenilo, donde el fenilo y el radical piridilo en los últimos 3 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o pueden tener entre 1 y 3 sustituyentes

seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, R^9-CO-NR^6-C_1-C_2-alquileno, CH_2-piridilo, donde el radical piridilo puede no estar sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, y un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático de 5 o 6 miembros que comprende como miembros del anillo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre NR^8, donde R^8 es H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alquilcarbonilo o C_1-C_4-alquilcarbonilo fluorado, y donde el heterociclo puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, carboxilo y C_1-C_4-alquioxicarbonilo, donde R^6, R^7 y R^9 tienen los valores que se han definido.

Más preferentemente, R^d se selecciona entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alquilsulfonilo, C_1-C_4-alquilsulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, donde el radical fenilo puede no estar sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, y un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende como miembros del anillo un átomo de nitrógeno o un grupo NR^8, donde R^8 es H o C_1-C_4-alquilo, y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, S, y donde al anillo heteroaromático puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio y C_1-C_6-alquiltio fluorado.

Aún más preferentemente, R^d se selecciona entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, fenilsulfonilo, donde el radical fenilo puede no estar sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, y un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende como miembros del anillo un átomo de nitrógeno o un grupo NR^8, donde R^8 es H o C_1-C_4-alquilo, y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, S, y donde al anillo heteroaromático puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio y C_1-C_6-alquiltio fluorado.

El radical heteroaromático de 5 miembros puede estar unido a través de un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo.

El radical heteroaromático de 5 o 6 miembros se selecciona preferentemente entre oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidilo. si el radical heteroaromático está sustituido, lleva preferentemente un sustituyente que se selecciona preferentemente entre halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio y C_1-C_6-alquiltio fluorado y más preferentemente entre F, CH_3, CH_2F, CHF_2, CF_3,OCH_3, OCH_2F, $OCHF_2$, OCF_3, SCH_3, SCH_2F, $SCHF_2$ y SCF_3.

k es preferentemente 0, 1 o 2, más preferentemente 0 o 1 y en particular 1.

El radical tienilo (F) puede estar unido al grupo sulfonilo SO_2 a través de su posición 2 o 3, donde se prefiere la posición 2 (= átomo de C adyacente al átomo de S del anillo (S = posición 1)). Si el radical tienilo lleva un radical R^d, éste está unido preferentemente en la posición 4 o 5, más preferentemente en la posición 5 (en relación a la posición 2 o 3 del átomo del anillo unido al grupo

sulfonilo). Si el radical tienilo lleva dos radicales R^d, estos están preferentemente unidos en la posición 4 y 5.

Los radicales Ar particularmente preferidos (F) se seleccionan entre tien-2-ilo, tien-3-ilo, 3-clorotien-2-ilo, 4-clorotien-2-ilo, 5-clorotien-2-ilo, 3-bromotien-2-ilo, 4-bromotien-2-ilo, 5-bromotien-2-ilo, 4,5-diclorotien-2-ilo, 4,5-dibromotien-2-ilo, 4-bromo-5-clorotien-2-ilo, 3-bromo-5-clorotien-2-ilo, 5-metiltien-2-ilo, 5-etiltien-2-ilo, 5-propiltien-2-ilo, 5-trifluorometiltien-2-ilo, 5-feniltien-2-ilo, 5-(pirid-2-il)-tien-2-ilo, 5-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo, 4-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo, 5-(pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo, 5-(3-cloro-5-trifluoro-pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo, 5-(benzoilaminometil)-tien-2-ilo, 5-((4-clorobenzoil)aminometil)-tien-2-ilo, 5-(acetilaminometil)-tien-2-ilo, 5-(pirazol-1-il)-tien-2-ilo, 5-(pirazol-3-il)-tien-2-ilo, 5-(pirazol-4-il)-tien-2-ilo, 5-(pirazol-5-il)-tien-2-ilo, 5-(4-fluoropirazol-1-il)-tien-2-ilo, 5-(1-metil-5-trifluorometil-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo, 5-(1-metil-3-trifluorometil-(1H)-pirazol-5-il)-tien-2-ilo, 5-(4-carboxi-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo, 5-(4-aminometil-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo, 5-(isoxazol-3-il)-tien-2-ilo, 5-(isoxazol-4-il)-tien-2-ilo, 5-(isoxazol-5-il)-tien-2-ilo, 5-(5-trifluorometilisoxazol-3-il)-tien-2-ilo, 5-(oxazol-2-il)-tien-2-ilo, 5-(oxazol-4-il)-tien-2-ilo, 5-(oxazol-5-il)-tien-2-ilo, 5-(2-metiloxazol-4-il)-tien-2-ilo, 5-(2-metiloxazol-5-il)-tien-2-ilo, 5-(isotiazol-3-il)-tien-2-ilo, 5-(isotiazol-4-il)-tien-2-ilo, 5-(isotiazol-5-il)-tien-2-ilo, 5-(5-trifluorometilisotiazol-3-il)-tien-2-ilo, 5-(tiazol-2-il)-tien-2-ilo, 5-(tiazol-4-il)-tien-2-ilo, 5-(tiazol-5-il)-tien-2-ilo, 5-(2-metiltiazol-4-il)-tien-2-ilo, 5-(2-metiltiazol-5-il)-tien-2-ilo, 5-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-tien-2-ilo, 5-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-tien-2-ilo, 5-(pirimidin-2-il)-tien-2-ilo, 5-(pirimidin-4-il)-tien-2-ilo , 5-(pirimidin-5-il)-tien-2-ilo , 5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-tien-2-ilo , 5-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo, 3-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo tien-2-ilo, 5-((3-cloro-5-

(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-tien-2-ilo, 5-[3-cloro-5-(trifluorometil)-pirid-2-ilsulfonil]-tien-2-ilo, 2-clorotien-3-ilo, 4-clorotien-3-ilo, 5-clorotien-3-ilo, 2-bromotien-3-ilo, 4-bromotien-3-ilo, 5-bromotien-3-ilo, 2,5-diclorotien-3-ilo, 2,5-dibromotien-3-ilo, 2,4,5-triclorotien-3-ilo, 4-bromo-2,5-diclorotien-3-ilo, 2-cloro-5-metilsulfoniltien-3-ilo, 2,5-dimetiltien-3-ilo, 4-hidroxitien-3-ilo, 2-feniltien-3-ilo, 4-fenil-5-(trofluorometil)-tien-3-ilo y 2-metoxicarbonil-4-fenil-5-(trifluorometil)-tien-3-ilo.

En los compuestos I, en donde Ar es un radical (G), R^e se selecciona preferentemente entre H, halógeno, C_1-C_4-alquilo y C_1-C_4-alquilo fluorado, más preferentemente entre halógeno, C_1-C_4-alquilo y C_1-C_4-alquilo fluorado y más preferentemente entre C_1-C_4-alquilo, específicamente CH_3.

R^f se selecciona preferentemente entre halógeno, C_1-C_4-alquilo y C_1-C_4-alquilo fluorado, más preferentemente entre halógeno, específicamente cloro.

j es preferentemente 0 o 1, en particular 1. Si j es 1, R^f está unido preferentemente en la posición 4 o en particular en la posición 5 (en relación a la posición 3 de R^e).

En los compuestos I, en donde Ar es un radical (G), n es específicamente 0.

Los radicales Ar particularmente preferidos (G) se seleccionan entre benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, 3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo, 5-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo, 5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo, 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo y 5-bromo-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo.

En una realización preferida, A es 1,3-fenileno. En este caso, los radicales R^1, R^2, R^3, R^4, E y Ar con sus variables R^a, R^b, R^c R^d, R^e y R^f tienen los significados generales o preferidos que se han mencionado.

En una realización alternativa preferida, A es 1,4-fenileno. En este caso, los radicales R^1, R^2, R^3, R^4, E y Ar con sus variables R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f tienen los significados generales o preferidos que se han mencionado. Sin embargo, R^a en este caso se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquenilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-hidroxialcoxi, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, C_1-C_6-alquilsulfinilo, C_1-C_6-alquilsulfinilo fluorado, C_1-C_6-alquilsulfonilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, benciloxi, fenoxi, donde el radical fenilo en los últimos 3 radicales mencionados puede no estar sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CN, nitro, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo fluorado, C_1-C_6-alquilcarbonilamino, C_1-C_6-alquilcarbonilamino fluorado, carboxi, NH-C(O)-NR^6R^7, NR^6R^7, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, O-NR^6R^7, donde R^6 y R^7 son, en forma independiente entre sí, H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado o C_1-C_4-alcoxi o pueden formar, junto con N, un anillo saturado o insaturado de 4, 5, o 6 miembros, o es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros que comprende como miembros del anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre NR^8, donde R^8 según se ha definido, SO, SO_2 y CO, y donde el heterociclo puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado y C_1-C_6-alcoxi. Más preferentemente, R^a en este caso se selecciona entre el grupo que consiste en C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi, C_2-C_4-alquenilo, C_2-C_4-alquenilo

fluorado, NR^6R^7, ONR^6R^7, C_1-C_6-alquilen-NR^6R^7, donde R^6 y R^7 son en forma independiente entre sí H, C_1-C_4-alquilo o or C_1-C_4-alcoxi, ureido ($NHCONH_2$) C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado , acetilo, carboxilo, hidroxi, ciano, nitro, benzoxi, metilsulfanilo, fluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, metilsulfonilo y uno de los anillos heterocíclicos saturados o insaturados de entre 3 y 7 miembros que se han mencionado, en particular azetidin-1-ilo, 2-metilazetidinilo, 3-metoxiazetidinilo, 3-hidroxiazetidinilo, 3-fluoroazetidinilo, 2,2-difluoroazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, 2- y 3-fluoropirrolidin-1-ilo, 2,2-difluoropirrolidin-1-y 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 2- y 3-metilpirrolidin-1-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, 2,2-dimetilpirrolidin-1-ilo, 3,3-dimetilpirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2- y 3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, 2-oxo-oxazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 3-(2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo, 3-(2,2-difluoropiperidin-1-il)-fenilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxotiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, 1-metilpirrol-2-ilo, 1-metilpirrol-3-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 4-fluoropirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, 4-metil-[1,2,4]triazol-3-ilo, 2-metil-[1,2,3]triazol-4-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,2,3]-oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, tetrazol-1-

ilo, tetrazol-5-ilo, 2-metiltetrazol-5-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo, furazan-3-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo y 2-metilpirimidin-4-ilo.

Aún más preferentemente, R^a en este caso se selecciona entre el grupo que consiste en C_1-C_6-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_2-C_4-alquenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6- cicloalquilo fluorado, ureido, acetilo, acetilamino, carboxilo, hidroxi, ciano, nitro, benzoxi, trifluorometilsulfanilo, metilsulfonilo, azetidin-1-ilo, 2-metilazetidinilo, 3-metoxiazetidinilo, 3-hidroxiazetidinilo, 3-fluoroazetidinilo, 2,2-difluoroazetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, 2- y 3-fluoropirrolidin-1-ilo, 2,2-difluoropirrolidin-1-y 3,3-difluoropirrolidin-1-ilo, 2- y 3-metilpirrolidin-1-ilo, 1-metilpirrolidin-2-ilo, 2,2-dimetilpirrolidin-1-ilo, 3,3-dimetilpirrolidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2- y 3-trifluorometilpirrolidin-1-ilo, 2-oxo-oxazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 2-metilpiperidin-1-ilo, 3-(2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo, 3-(2,2-difluoropiperidin-1-il)-fenilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxotiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, 1-metilpirrol-2-ilo, 1-metilpirrol-3-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 4-fluoropirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, 4-metil-[1,2,4]triazol-3-ilo, 2-metil-[1,2,3]triazol-4-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, [1,2,3]-oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo,

tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo, 2-metiltetrazol-5-ilo, 1-metiltetrazol-5-ilo, furazan-3-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 4-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 5-bromopiridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo y 2-metilpirimidin-4-ilo.

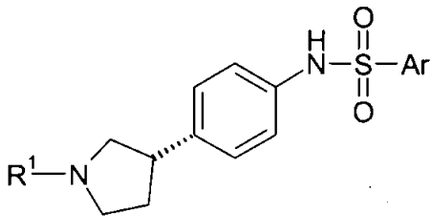
En este caso, es decir si A es 1,4-fenileno, los ejemplos preferidos para Ar son en particular los siguientes: 3-metilfenilo, 3-etilfenilo, 3-propilfenilo, 3-isopropilfenilo, 3-sec-butilfenilo, 3-isobutilfenilo, 3-ter-butilfenilo, 3-(1,1-dimetilpropil)-fenilo, 3-vinilfenilo, 3-isopropenilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-propoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 3-butoxifenilo, 3-ciclopropilfenilo, 3-ciclobutilfenilo, 3-ciclopentilfenilo, 3-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo, 3-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo, 3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo, 3-(cianofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,5-di-(trifluorometil)-fenilo, 3,5-di-(trifluorometil)-fenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo, 2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenilo, 3-acetilfenilo, 3-acetilaminofenilo, 3-carboxifenilo, 3-cianofenilo, 3-nitrofenilo, 3-hidroxifenilo, 3-(O-bencil)-fenilo, 3-(2-metoxietoxi)-fenilo, 3-(CH_2-$N(CH_3)_2$)-fenilo, 3-(NH-CO-NH_2)-fenilo, 3-(metilsulfanil)-fenilo, 3-(fluorometilsulfanil)-fenilo, 3-(difluorometilsulfanil)-fenilo, 3-(trifluorometilsulfanil)-fenilo, 3-(metilsulfonil)-fenilo, 3-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo, 3-(metoxiamino)-fenilo, 3-(etoxiamino)-fenilo, 3-(N-metilaminooxi)-fenilo, 3-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo, 3-(azetidin-1-il)-fenilo, 3-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo, 3-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo, 3-(2,2-difluoroazetidin-1-il)-fenilo, 3-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo, 3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo, 3-(pirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(pirrolidin-2-il)-fenilo, 3-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo, 3-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo, 3-(pirrolidin-3-il)-fenilo, 3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo, 3-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo, 3-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-fenilo, 5-

(pirrolidin-1-il)-2-metoxifenilo, 3-(pirrolidin-1-il)-4-metoxifenilo, 5-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo, 3-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo, 3-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo, 3-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo, 3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo, 3-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo, 3-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo, 3-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo, 3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo, 3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo, 3-(piperidin-1-il)-fenilo, 3-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo, 3-(2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo, 3-((S)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo, 3-((R)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo, 3-(2,2-difluoropiperidin-1-il)-fenilo, 3-(piperazin-1-il)-fenilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo, 3-(morfolin-4-il)-fenilo, 3-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)-fenilo, 5-(morfolin-4-il)-2-metoxifenilo, 3-(morfolin-4-il)-4-metoxifenilo, 5-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo, 3-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo, 3-(tiomorfolin-4-il)-fenilo, 3-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo, 3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo, 3-(pirrol-1-il)-fenilo, 3-(pirrol-2-il)-fenilo, 3-(pirrol-3-il)-fenilo, 3-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo, 3-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo, 3-(furan-2-il)-

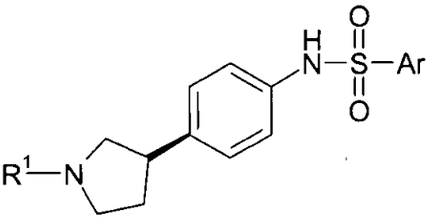
fenilo, 3-(furan-3-il)–fenilo, 3-(tiofen-2-il)–fenilo, 3-(tiofen-3-il)–fenilo, 3-(5-propiltien-2-il)–fenilo, 3-(pirazol-1-il)–fenilo, 3-(pirazol-3-il)–fenilo, 3-(pirazol-4-il)–fenilo, 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo, 3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo, 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo, 3-(4-fluoropirazol-1-il)–fenilo, 3-(1H-imidazol-2-il)-fenilo, 3-(imidazol-1-il)-fenilo, 3-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo, 3-(oxazol-2-il)-fenilo, 3-(oxazol-4-il)-fenilo, 3-(oxazol-5-il)-fenilo, 4-fluoro-3-(oxazol-4-il)-fenilo, 3-(isoxazol-3-il)-fenilo, 3-(isoxazol-4-il)-fenilo, 3-(isoxazol-5-il)-fenilo, 3-(tiazol-2-il)-fenilo, 3-(tiazol-4-il)-fenilo, 3-(tiazol-5-il)-fenilo, 3-(2-metiltiazol-4-il)-fenilo, 3-(2-metiltiazol-5-il)-fenilo, 3-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo, 3-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo, 3-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo, 3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo, 3-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo, 3-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo, 3-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo, 3-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo, 3-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo, 3-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo, 3-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo, 3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo, 3-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo, 3-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo, 3-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo, 3-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo, 3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo, 3-(tetrazol-1-il)-fenilo, 3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo, 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo, 3-furazan-3-il-fenilo, 3-(pirid-2-il)-fenilo, 3-(pirid-3-il)-fenilo, 3-(pirid-4-il)-fenilo, 3-(pirimidin-2-il)-fenilo, 3-(pirimidin-4-il)-fenilo, 3-(2-metilpirimidin-4-il)-fenilo, 3-(pirimidin-5-il)-fenilo, 5-bromopiridin-3-ilo, 3-bromo-2-cloropiridin-5-ilo, 4-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 4-(trifluorometil)-piridin-2-ilo, 6-(trifluorometil)-piridin-2-ilo, 5-(trifluorometil)-piridin-3-ilo, 5-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilo, 3-(pirrolidin-1-il)-2-cloropiridin-5-ilo y 3-(morfolin-4-il)-2-cloropiridin-5-ilo.

Los compuestos I particularmente preferidos son los de las fórmulas I.a, I.b, I.c, I.d, I.e, I.f, I.g, I.h, I.i, I.k, I.l, I.m, I.n, I.o, I.p, I.q, I.r, I.s y I.t, en donde R^1 y Ar

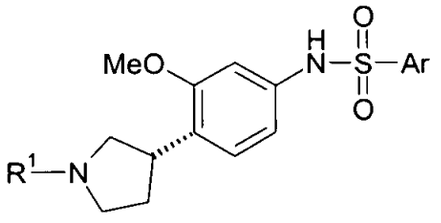
tienen los significados que se han definido. Los significados preferidos de R^1 y Ar tienen los valores que se han definido.



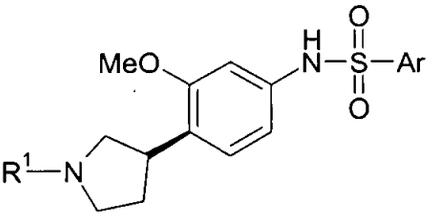
I.a



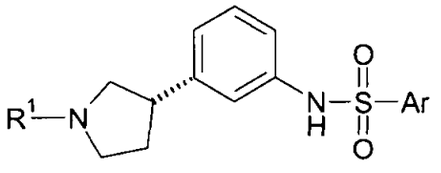
I.b



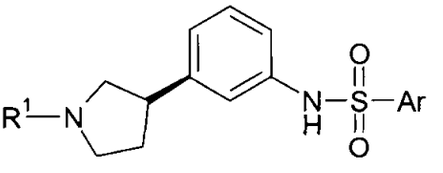
I.c



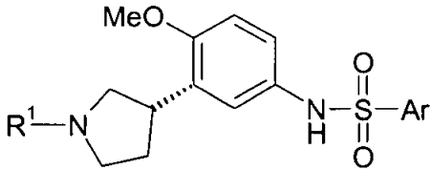
I.d



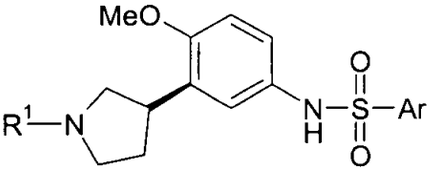
I.e



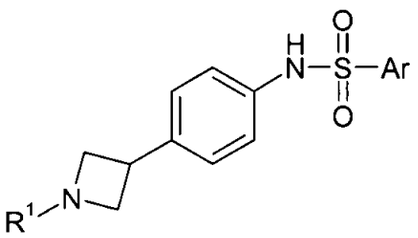
I.f



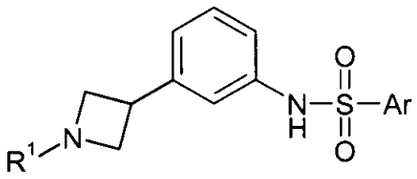
I.g



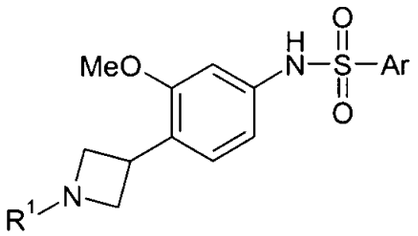
I.h



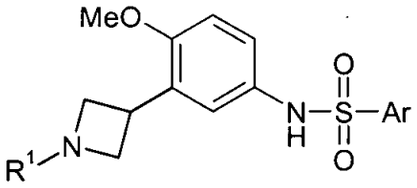
I.i



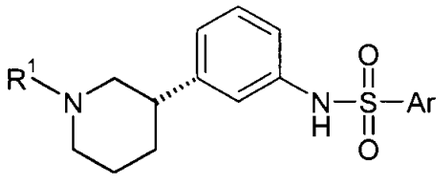
I.j



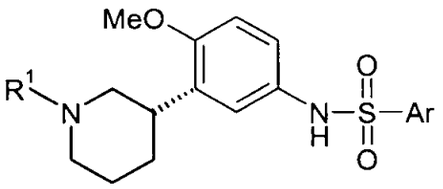
I.k



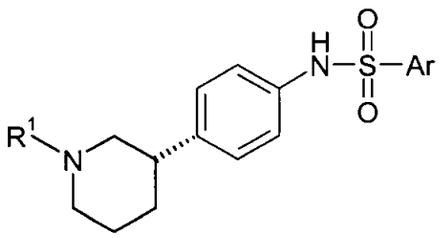
I.l



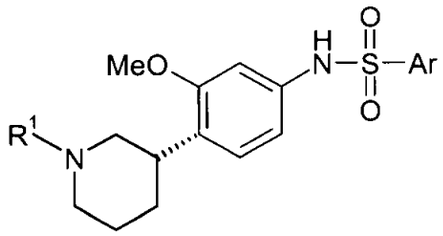
I.m



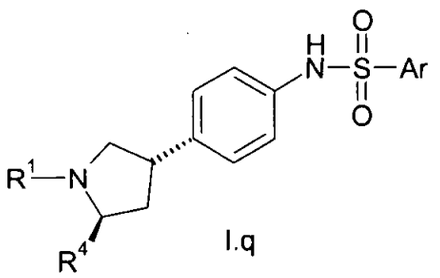
I.n



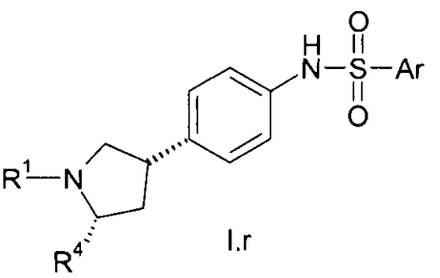
I.o



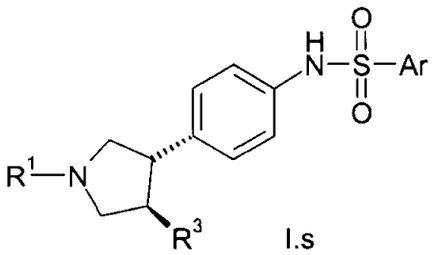
I.p



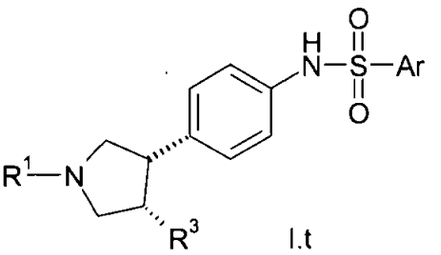
I.q



I.r



I.s



I.t

Los ejemplos de compuestos preferidos que se representan en las fórmulas I.q, I.r, I.s y I.t se enumeran en las siguientes tablas :

Tabla 1 Compuestos de la fórmula I.q en donde R^4 es metilo y la combinación de R^1 y Ar para un compuesto corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 2 Compuestos de la fórmula I.q en donde R^4 es fluorometilo y la combinación de R^1 y Ar para un compuesto corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 3 Compuestos de la fórmula I.q en donde R^4 es difluorometilo y la combinación de R^1 y Ar para un compuesto corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 4 Compuestos de la fórmula I.q en donde R^4 es trifluorometilo y la combinación de R^1 y Ar para un compuesto corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 5 Compuestos de la fórmula I.r en donde R^4 es metilo y la combinación de R^1 y Ar para un compuesto corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 6 Compuestos de la fórmula I.r en donde R^4 es fluorometilo y la combinación de R^1 y Ar para un compuesto corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 7 Compuestos de la fórmula I.r en donde R^4 es difluorometilo y la combinación de R^1 y Ar para un compuesto corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 8 Compuestos de la fórmula I.r en donde R^4 es trifluorometilo y la combinación de R^1 y Ar para un compuesto corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 9 Compuestos de la fórmula I.s en donde R^3 es metilo y la combinación de R^1 y Ar para un compuesto corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 10 Compuestos de la fórmula I.s en donde R^3 es fluorometilo y la combinación de R^1 y Ar para un compuesto corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 11 Compuestos de la fórmula I.s en donde R^3 es difluorometilo y la combinación de R^1 y Ar para un compuesto corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 12 Compuestos de la fórmula I.r en donde R^3 es trifluorometilo y la combinación de R^1 y Ar para un compuesto corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 13 Compuestos de la fórmula I.t en donde R^3 es metilo y la combinación de R^1 y Ar para un compuesto corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 14 Compuestos de la fórmula I.t en donde R^3 es fluorometilo y la combinación de R^1 y Ar para un compuesto corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 15 Compuestos de la fórmula I.t en donde R^3 es difluorometilo y la combinación de R^1 y Ar para un compuesto corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Tabla 16 Compuestos de la fórmula I.t en donde R^3 es trifluorometilo y la combinación de R^1 y Ar para un compuesto corresponde en cada caso a una fila de la Tabla A

Los ejemplos de compuestos preferidos que se representan en las fórmulas I.a, I.b, I.c, I.d, I.e, I.f, I.g, I.h, I.i, I.k, I.l, I.m, I.n, I.o, I.p, I.q, I.r, I.s y I.t son los compuestos individuales que se han enumerado, donde las variables Ar y R^1 tienen los significados dados en una fila de la Tabla A.

Tabla A

Nro.	R^1	Ar
1.	propilo	3-metilfenilo
2.	propilo	3-etilfenilo
3.	propilo	3-propilfenilo
4.	propilo	3-isopropilfenilo
5.	propilo	3-sec-butilfenilo
6.	propilo	3-ter-butilfenilo

Nro.	R^1	Ar
7.	propilo	3-isobutilfenilo
8.	propilo	3-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
9.	propilo	3-vinilfenilo
10.	propilo	3-isopropenilfenilo
11.	propilo	3-fluorofenilo
12.	propilo	3-clorofenilo
13.	propilo	3-bromofenilo
14.	propilo	3-iodofenilo
15.	propilo	3-(fluorometil)fenilo
16.	propilo	3-(difluorometil)fenilo
17.	propilo	3-(trifluorometil)fenilo
18.	propilo	3,5-bis(trifluorometil)fenilo
19.	propilo	3-(1-fluoroetil)-fenilo
20.	propilo	3-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
21.	propilo	3-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
22.	propilo	3-(2-fluoroetil)-fenilo
23.	propilo	3-(1,1-difluoroetil)-fenilo
24.	propilo	3-(2,2-difluoroetil)-fenilo
25.	propilo	3-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
26.	propilo	3-(3-fluoropropil)-fenilo
27.	propilo	3-(2-fluoropropil)-fenilo
28.	propilo	3-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
29.	propilo	3-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
30.	propilo	3-(3,3-difluoropropil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
31.	propilo	3-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
32.	propilo	3-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
33.	propilo	3-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
34.	propilo	3-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
35.	propilo	3-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
36.	propilo	3-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
37.	propilo	3-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
38.	propilo	3-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
39.	propilo	3-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
40.	propilo	3-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
41.	propilo	3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
42.	propilo	3-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
43.	propilo	3-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
44.	propilo	3-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
45.	propilo	3-metoxifenilo
46.	propilo	3-etoxifenilo
47.	propilo	3-propoxifenilo
48.	propilo	3-isopropoxifenilo
49.	propilo	3-butoxifenilo
50.	propilo	3-(fluorometoxi)-fenilo
51.	propilo	3-(difluorometoxi)-fenilo
52.	propilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
53.	propilo	3-(2-fluoroetoxi)-fenilo
54.	propilo	3-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
55.	propilo	3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
56.	propilo	3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
57.	propilo	3-ciclopropilfenilo
58.	propilo	3-ciclobutilfenilo
59.	propilo	3-ciclopentilfenilo
60.	propilo	3-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
61.	propilo	3,4-difluorofenilo
62.	propilo	3-bromo-2-fluorofenilo
63.	propilo	2-bromo-3-fluorofenilo
64.	propilo	3-bromo-2,5-difluorofenilo
65.	propilo	5-bromo-2,4-difluorofenilo
66.	propilo	3-bromo-2,4-difluorofenilo
67.	propilo	4-cloro-3-(trifluorometil)-fenilo
68.	propilo	2-cloro-5-(trifluorometil)-fenilo
69.	propilo	2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo
70.	propilo	4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenilo
71.	propilo	3-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo
72.	propilo	4-bromo-3-(trifluorometil)-fenilo
73.	propilo	3-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo
74.	propilo	2-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo
75.	propilo	5-bromo-2-metoxifenilo
76.	propilo	3-bromo-4-metoxifenilo
77.	propilo	2-fluoro-3-isopropilfenilo
78.	propilo	4-fluoro-3-isopropilfenilo

Nro.	R^1	Ar
79.	propilo	3-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
80.	propilo	3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
81.	propilo	3-acetilfenilo
82.	propilo	3-acetilaminofenilo
83.	propilo	3-carboxifenilo
84.	propilo	3-cianofenilo
85.	propilo	3-nitrofenilo
86.	propilo	3-hidroxifenilo
87.	propilo	3-(O-bencil)-fenilo
88.	propilo	3-(2-metoxietoxi)-fenilo
89.	propilo	3-(CH_2-$N(CH_3)_2$)-fenilo
90.	propilo	3-(NH-CO-NH_2)-fenilo
91.	propilo	3-(metilsulfanil)-fenilo
92.	propilo	3-(fluorometilsulfanil)-fenilo
93.	propilo	3-(difluorometilsulfanil)-fenilo
94.	propilo	3-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
95.	propilo	3-(metilsulfonil)-fenilo
96.	propilo	3-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
97.	propilo	3-(metoxiamino)-fenilo
98.	propilo	3-(etoxiamino)-fenilo
99.	propilo	3-(N-metilaminooxi)-fenilo
100.	propilo	3-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
101.	propilo	3-(azetidin-1-il)-fenilo
102.	propilo	3-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
103.	propilo	3-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
104.	propilo	3-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
105.	propilo	3-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
106.	propilo	3-(2,2-difluoroazetidin-1-il)-fenilo
107.	propilo	3-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
108.	propilo	3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo
109.	propilo	3-(pirrolidin-1-il)-fenilo
110.	propilo	3-(pirrolidin-2-il)-fenilo
111.	propilo	3-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
112.	propilo	3-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
113.	propilo	3-(pirrolidin-3-il)-fenilo
114.	propilo	3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
115.	propilo	3-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
116.	propilo	3-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
117.	propilo	5-(pirrolidin-1-il)-2-metoxifenilo
118.	propilo	3-(pirrolidin-1-il)-4-metoxifenilo
119.	propilo	5-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo
120.	propilo	3-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo
121.	propilo	3-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
122.	propilo	3-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
123.	propilo	3-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
124.	propilo	3-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
125.	propilo	3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
126.	propilo	3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
127.	propilo	3-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
128.	propilo	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
129.	propilo	3-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
130.	propilo	3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
131.	propilo	3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
132.	propilo	3-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
133.	propilo	3-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
134.	propilo	3-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
135.	propilo	3-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
136.	propilo	3-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
137.	propilo	3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
138.	propilo	3-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
139.	propilo	3-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
140.	propilo	3-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
141.	propilo	3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
142.	propilo	3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
143.	propilo	3-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
144.	propilo	3-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
145.	propilo	3-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
146.	propilo	3-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
147.	propilo	3-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
148.	propilo	3-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
149.	propilo	3-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
150.	propilo	3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
151.	propilo	3-(piperidin-1-il)-fenilo
152.	propilo	3-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
153.	propilo	3-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
154.	propilo	3-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
155.	propilo	3-(2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
156.	propilo	3-((S)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
157.	propilo	3-((R)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
158.	propilo	3-(2,2-difluoropiperidin-1-il)-fenilo
159.	propilo	3-(piperazin-1-il)-fenilo
160.	propilo	3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
161.	propilo	3-(morfolin-4-il)-fenilo
162.	propilo	3-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
163.	propilo	5-(morfolin-4-il)-2-metoxifenilo
164.	propilo	3-(morfolin-4-il)-4-metoxifenilo
165.	propilo	5-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo
166.	propilo	3-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo
167.	propilo	3-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
168.	propilo	3-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
169.	propilo	3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
170.	propilo	3-(pirrol-1-il)-fenilo
171.	propilo	3-(pirrol-2-il)-fenilo
172.	propilo	3-(pirrol-3-il)-fenilo
173.	propilo	3-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
174.	propilo	3-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
175.	propilo	3-(furan-2-il)-fenilo
176.	propilo	3-(furan-3-il)–fenilo
177.	propilo	3-(tiofen-2-il)–fenilo
178.	propilo	3-(tiofen-3-il)–fenilo
179.	propilo	3-(5-propiltien-2-il)–fenilo
180.	propilo	3-(pirazol-1-il)–fenilo
181.	propilo	3-(pirazol-3-il)–fenilo
182.	propilo	3-(pirazol-4-il)–fenilo
183.	propilo	3-(4-fluoropirazol-1-il)-fenilo
184.	propilo	3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
185.	propilo	3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
186.	propilo	3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
187.	propilo	3-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
188.	propilo	3-(imidazol-1-il)-fenilo
189.	propilo	3-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
190.	propilo	3-(oxazol-2-il)-fenilo
191.	propilo	3-(oxazol-4-il)-fenilo
192.	propilo	3-(oxazol-5-il)-fenilo
193.	propilo	3-(isoxazol-3-il)-fenilo
194.	propilo	3-(isoxazol-4-il)-fenilo
195.	propilo	3-(isoxazol-5-il)-fenilo
196.	propilo	3-(tiazol-2-il)-fenilo
197.	propilo	3-(tiazol-4-il)-fenilo
198.	propilo	3-(tiazol-5-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
199.	propilo	3-(2-metiltiazol-4-il)-fenilo
200.	propilo	3-(2-metiltiazol-5-il)-fenilo
201.	propilo	3-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
202.	propilo	3-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
203.	propilo	3-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
204.	propilo	3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
205.	propilo	3-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
206.	propilo	3-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
207.	propilo	3-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
208.	propilo	3-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
209.	propilo	3-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
210.	propilo	3-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
211.	propilo	3-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
212.	propilo	3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
213.	propilo	3-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
214.	propilo	3-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
215.	propilo	3-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
216.	propilo	3-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
217.	propilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
218.	propilo	3-(tetrazol-1-il)-fenilo
219.	propilo	3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
220.	propilo	3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
221.	propilo	3-furazan-3-ilo-fenilo
222.	propilo	3-(pirid-2-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
223.	propilo	3-(pirid-3-il)-fenilo
224.	propilo	3-(pirid-4-il)-fenilo
225.	propilo	3-(pirimidin-2-il)-fenilo
226.	propilo	3-(2-metilpirimidin-4-il)-fenilo
227.	propilo	3-(pirimidin-4-il)-fenilo
228.	propilo	3-(pirimidin-5-il)-fenilo
229.	propilo	5-bromopiridin-3-ilo
230.	propilo	3-bromo-2-cloropiridin-5-ilo
231.	propilo	4-metilpiridin-2-ilo
232.	propilo	6-metilpiridin-2-ilo
233.	propilo	4-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
234.	propilo	6-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
235.	propilo	5-(trifluorometil)-piridin-3-ilo
236.	propilo	5-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilo
237.	propilo	3-(pirrolidin-1-il)-2-cloropiridin-5-ilo
238.	propilo	3-(morfolin-4-il)-2-cloropiridin-5-ilo
239.	propilo	2-(morfolin-4-il)-piridin-5-ilo
240.	propilo	2-fenoxipiridin-5-ilo
241.	propilo	2,3-diclorofenilo
242.	propilo	2,5-diclorofenilo
243.	propilo	3,5-diclorofenilo
244.	propilo	3-cloro-4-fluorofenilo
245.	propilo	4-bromo-2,5-diclorofenilo
246.	propilo	3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenilo

Nro.	R^1	Ar
247.	propilo	3,5-dibromo-4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
248.	propilo	2,5-dimetilfenilo
249.	propilo	2,5-di-(trifluorometil)-fenilo
250.	propilo	3,5-di-(trifluorometil)-fenilo
251.	propilo	2,5-dimetoxifenilo
252.	propilo	2-metoxi-5-metilfenilo
253.	propilo	2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenilo
254.	propilo	4-fluoro-3-(oxazol-4-il)-fenilo
255.	propilo	tien-2-ilo
256.	propilo	tien-3-ilo
257.	propilo	3-clorotien-2-ilo
258.	propilo	4-clorotien-2-ilo
259.	propilo	5-clorotien-2-ilo
260.	propilo	3-bromotien-2-ilo
261.	propilo	4-bromotien-2-ilo
262.	propilo	5-bromotien-2-ilo
263.	propilo	4,5-diclorotien-2-ilo
264.	propilo	4,5-dibromotien-2-ilo
265.	propilo	4-bromo-5-clorotien-2-ilo
266.	propilo	3-bromo-5-clorotien-2-ilo
267.	propilo	5-metiltien-2-ilo
268.	propilo	5-etiltien-2-ilo
269.	propilo	5-propiltien-2-ilo
270.	propilo	5-(trifluorometil)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
271.	propilo	5-feniltien-2-ilo
272.	propilo	5-(pirid-2-il)-tien-2-ilo
273.	propilo	5-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo
274.	propilo	4-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo
275.	propilo	5-(pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo
276.	propilo	5-(3-cloro-5-trifluoro-pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo
277.	propilo	5-(benzoilaminometil)-tien-2-ilo
278.	propilo	5-((4-clorobenzoil)aminometil)-tien-2-ilo
279.	propilo	5-(acetilaminometil)-tien-2-ilo
280.	propilo	5-(pirazol-1-il)-tien-2-ilo
281.	propilo	5-(pirazol-3-il)-tien-2-ilo
282.	propilo	5-(pirazol-4-il)-tien-2-ilo
283.	propilo	5-(pirazol-5-il)-tien-2-ilo
284.	propilo	5-(4-fluoropirazol-1-il)-tien-2-ilo
285.	propilo	5-(1-metil-5-trifluorometil-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
286.	propilo	5-(1-metil-3-trifluorometil-(1H)-pirazol-5-il)-tien-2-ilo
287.	propilo	5-(4-carboxi-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
288.	propilo	5-(4-aminometil-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
289.	propilo	5-(isoxazol-3-il)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
290.	propilo	5-(isoxazol-4-il)-tien-2-ilo
291.	propilo	5-(isoxazol-5-il)-tien-2-ilo
292.	propilo	5-(5-trifluorometilisoxazol-3-il)-tien-2-ilo
293.	propilo	5-(oxazol-2-il)-tien-2-ilo
294.	propilo	5-(oxazol-4-il)-tien-2-ilo
295.	propilo	5-(oxazol-5-il)-tien-2-ilo
296.	propilo	5-(2-metiloxazol-4-il)-tien-2-ilo
297.	propilo	5-(2-metiloxazol-5-il)-tien-2-ilo
298.	propilo	5-(isotiazol-3-il)-tien-2-ilo
299.	propilo	5-(isotiazol-4-il)-tien-2-ilo
300.	propilo	5-(isotiazol-5-il)-tien-2-ilo
301.	propilo	5-(5-trifluorometilisotiazol-3-il)-tien-2-ilo
302.	propilo	5-(tiazol-2-il)-tien-2-ilo
303.	propilo	5-(tiazol-4-il)-tien-2-ilo
304.	propilo	5-(tiazol-5-il)-tien-2-ilo
305.	propilo	5-(2-metiltiazol-4-il)-tien-2-ilo
306.	propilo	5-(2-metiltiazol-5-il)-tien-2-ilo
307.	propilo	5-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-tien-2-ilo
308.	propilo	5-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-tien-2-ilo
309.	propilo	5-(pirimidin-2-il)-tien-2-ilo
310.	propilo	5-(pirimidin-4-il)-tien-2-ilo
311.	propilo	5-(pirimidin-5-il)-tien-2-ilo
312.	propilo	5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-tien-2-ilo
313.	propilo	5-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
314.	propilo	3-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo tien-2-ilo
315.	propilo	5-((3-cloro-5-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-tien-2-ilo
316.	propilo	5-[3-cloro-5-(trifluorometil)-pirid-2-ilsulfonil]-tien-2-ilo
317.	propilo	2-clorotien-3-ilo
318.	propilo	4-clorotien-3-ilo
319.	propilo	5-clorotien-3-ilo
320.	propilo	2-bromotien-3-ilo
321.	propilo	4-bromotien-3-ilo
322.	propilo	5-bromotien-3-ilo
323.	propilo	2,5-diclorotien-3-ilo
324.	propilo	2,5-dibromotien-3-ilo
325.	propilo	2,4,5-triclorotien-3-ilo
326.	propilo	4-bromo-2,5-diclorotien-3-ilo
327.	propilo	2-cloro-5-metilsulfoniltien-3-ilo
328.	propilo	2,5-dimetiltien-3-ilo
329.	propilo	4-hidroxitien-3-ilo
330.	propilo	2-feniltien-3-ilo
331.	propilo	4-fenil-5-(trofluorometil)-tien-3-ilo
332.	propilo	2-metoxicarbonil-4-fenil-5-(trifluorometil)-tien-3-ilo
333.	propilo	benzo[b]tiofen-2-ilo
334.	propilo	benzo[b]tiofen-3-ilo

Nro.	R^1	Ar
335.	propilo	3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
336.	propilo	5-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
337.	propilo	5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
338.	propilo	5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
339.	propilo	5-bromo-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
340.	etilo	3-metilfenilo
341.	etilo	3-etilfenilo
342.	etilo	3-propilfenilo
343.	etilo	3-isopropilfenilo
344.	etilo	3-sec-butilfenilo
345.	etilo	3-ter-butilfenilo
346.	etilo	3-isobutilfenilo
347.	etilo	3-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
348.	etilo	3-vinilfenilo
349.	etilo	3-isopropenilfenilo
350.	etilo	3-fluorofenilo
351.	etilo	3-clorofenilo
352.	etilo	3-bromofenilo
353.	etilo	3-iodofenilo
354.	etilo	3-(fluorometil)fenilo
355.	etilo	3-(difluorometil)fenilo
356.	etilo	3-(trifluorometil)fenilo
357.	etilo	3,5-bis(trifluorometil)fenilo
358.	etilo	3-(1-fluoroetil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
359.	etilo	3-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
360.	etilo	3-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
361.	etilo	3-(2-fluoroetil)-fenilo
362.	etilo	3-(1,1-difluoroetil)-fenilo
363.	etilo	3-(2,2-difluoroetil)-fenilo
364.	etilo	3-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
365.	etilo	3-(3-fluoropropil)-fenilo
366.	etilo	3-(2-fluoropropil)-fenilo
367.	etilo	3-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
368.	etilo	3-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
369.	etilo	3-(3,3-difluoropropil)-fenilo
370.	etilo	3-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
371.	etilo	3-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
372.	etilo	3-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
373.	etilo	3-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
374.	etilo	3-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
375.	etilo	3-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
376.	etilo	3-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
377.	etilo	3-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
378.	etilo	3-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
379.	etilo	3-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
380.	etilo	3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
381.	etilo	3-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
382.	etilo	3-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
383.	etilo	3-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
384.	etilo	3-metoxifenilo
385.	etilo	3-etoxifenilo
386.	etilo	3-propoxifenilo
387.	etilo	3-isopropoxifenilo
388.	etilo	3-butoxifenilo
389.	etilo	3-(fluorometoxi)-fenilo
390.	etilo	3-(difluorometoxi)-fenilo
391.	etilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
392.	etilo	3-(2-fluoroetoxi)-fenilo
393.	etilo	3-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
394.	etilo	3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
395.	etilo	3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
396.	etilo	3-ciclopropilfenilo
397.	etilo	3-ciclobutilfenilo
398.	etilo	3-ciclopentilfenilo
399.	etilo	3-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
400.	etilo	3,4-difluorofenilo
401.	etilo	3-bromo-2-fluorofenilo
402.	etilo	2-bromo-3-fluorofenilo
403.	etilo	3-bromo-2,5-difluorofenilo
404.	etilo	5-bromo-2,4-difluorofenilo
405.	etilo	3-bromo-2,4-difluorofenilo
406.	etilo	4-cloro-3-(trifluorometil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
407.	etilo	2-cloro-5-(trifluorometil)-fenilo
408.	etilo	2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo
409.	etilo	4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenilo
410.	etilo	3-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo
411.	etilo	4-bromo-3-(trifluorometil)-fenilo
412.	etilo	3-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo
413.	etilo	2-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo
414.	etilo	5-bromo-2-metoxifenilo
415.	etilo	3-bromo-4-metoxifenilo
416.	etilo	2-fluoro-3-isopropilfenilo
417.	etilo	4-fluoro-3-isopropilfenilo
418.	etilo	3-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
419.	etilo	3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
420.	etilo	3-acetilfenilo
421.	etilo	3-acetilaminofenilo
422.	etilo	3-carboxifenilo
423.	etilo	3-cianofenilo
424.	etilo	3-nitrofenilo
425.	etilo	3-hidroxifenilo
426.	etilo	3-(O-bencil)-fenilo
427.	etilo	3-(2-metoxietoxi)-fenilo
428.	etilo	3-(CH_2-$N(CH_3)_2$)-fenilo
429.	etilo	3-(NH-CO-NH_2)-fenilo
430.	etilo	3-(metilsulfanil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
431.	etilo	3-(fluorometilsulfanil)-fenilo
432.	etilo	3-(difluorometilsulfanil)-fenilo
433.	etilo	3-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
434.	etilo	3-(metilsulfonil)-fenilo
435.	etilo	3-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
436.	etilo	3-(metoxiamino)-fenilo
437.	etilo	3-(etoxiamino)-fenilo
438.	etilo	3-(N-metilaminooxi)-fenilo
439.	etilo	3-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
440.	etilo	3-(azetidin-1-il)-fenilo
441.	etilo	3-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
442.	etilo	3-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
443.	etilo	3-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
444.	etilo	3-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
445.	etilo	3-(2,2-difluoroazetidin-1-il)-fenilo
446.	etilo	3-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
447.	etilo	3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo
448.	etilo	3-(pirrolidin-1-il)-fenilo
449.	etilo	3-(pirrolidin-2-il)-fenilo
450.	etilo	3-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
451.	etilo	3-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
452.	etilo	3-(pirrolidin-3-il)-fenilo
453.	etilo	3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
454.	etilo	3-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
455.	etilo	3-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
456.	etilo	5-(pirrolidin-1-il)-2-metoxifenilo
457.	etilo	3-(pirrolidin-1-il)-4-metoxifenilo
458.	etilo	5-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo
459.	etilo	3-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo
460.	etilo	3-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
461.	etilo	3-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
462.	etilo	3-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
463.	etilo	3-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
464.	etilo	3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
465.	etilo	3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
466.	etilo	3-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
467.	etilo	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
468.	etilo	3-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
469.	etilo	3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
470.	etilo	3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
471.	etilo	3-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
472.	etilo	3-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
473.	etilo	3-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
474.	etilo	3-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
475.	etilo	3-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
476.	etilo	3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
477.	etilo	3-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
478.	etilo	3-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
479.	etilo	3-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
480.	etilo	3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
481.	etilo	3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
482.	etilo	3-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
483.	etilo	3-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
484.	etilo	3-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
485.	etilo	3-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
486.	etilo	3-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
487.	etilo	3-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
488.	etilo	3-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
489.	etilo	3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
490.	etilo	3-(piperidin-1-il)-fenilo
491.	etilo	3-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
492.	etilo	3-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
493.	etilo	3-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
494.	etilo	3-(2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
495.	etilo	3-((S)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
496.	etilo	3-((R)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
497.	etilo	3-(2,2-difluoropiperidin-1-il)-fenilo
498.	etilo	3-(piperazin-1-il)-fenilo
499.	etilo	3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
500.	etilo	3-(morfolin-4-il)-fenilo
501.	etilo	3-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
502.	etilo	5-(morfolin-4-il)-2-metoxifenilo

Nro.	R^1	Ar
503.	etilo	3-(morfolin-4-il)-4-metoxifenilo
504.	etilo	5-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo
505.	etilo	3-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo
506.	etilo	3-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
507.	etilo	3-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
508.	etilo	3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
509.	etilo	3-(pirrol-1-il)-fenilo
510.	etilo	3-(pirrol-2-il)-fenilo
511.	etilo	3-(pirrol-3-il)-fenilo
512.	etilo	3-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
513.	etilo	3-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
514.	etilo	3-(furan-2-il)-fenilo
515.	etilo	3-(furan-3-il)–fenilo
516.	etilo	3-(tiofen-2-il)–fenilo
517.	etilo	3-(tiofen-3-il)–fenilo
518.	etilo	3-(5-propiltien-2-il)–fenilo
519.	etilo	3-(pirazol-1-il)–fenilo
520.	etilo	3-(pirazol-3-il)–fenilo
521.	etilo	3-(pirazol-4-il)–fenilo
522.	etilo	3-(4-fluoropirazol-1-il)-fenilo
523.	etilo	3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
524.	etilo	3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
525.	etilo	3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
526.	etilo	3-(1H-imidazol-2-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
527.	etilo	3-(imidazol-1-il)-fenilo
528.	etilo	3-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
529.	etilo	3-(oxazol-2-il)-fenilo
530.	etilo	3-(oxazol-4-il)-fenilo
531.	etilo	3-(oxazol-5-il)-fenilo
532.	etilo	3-(isoxazol-3-il)-fenilo
533.	etilo	3-(isoxazol-4-il)-fenilo
534.	etilo	3-(isoxazol-5-il)-fenilo
535.	etilo	3-(tiazol-2-il)-fenilo
536.	etilo	3-(tiazol-4-il)-fenilo
537.	etilo	3-(tiazol-5-il)-fenilo
538.	etilo	3-(2-metiltiazol-4-il)-fenilo
539.	etilo	3-(2-metiltiazol-5-il)-fenilo
540.	etilo	3-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
541.	etilo	3-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
542.	etilo	3-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
543.	etilo	3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
544.	etilo	3-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
545.	etilo	3-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
546.	etilo	3-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
547.	etilo	3-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
548.	etilo	3-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
549.	etilo	3-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
550.	etilo	3-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
551.	etilo	3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
552.	etilo	3-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
553.	etilo	3-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
554.	etilo	3-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
555.	etilo	3-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
556.	etilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
557.	etilo	3-(tetrazol-1-il)-fenilo
558.	etilo	3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
559.	etilo	3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
560.	etilo	3-furazan-3-ilo-fenilo
561.	etilo	3-(pirid-2-il)-fenilo
562.	etilo	3-(pirid-3-il)-fenilo
563.	etilo	3-(pirid-4-il)-fenilo
564.	etilo	3-(pirimidin-2-il)-fenilo
565.	etilo	3-(2-metilpirimidin-4-il)-fenilo
566.	etilo	3-(pirimidin-4-il)-fenilo
567.	etilo	3-(pirimidin-5-il)-fenilo
568.	etilo	5-bromopiridin-3-ilo
569.	etilo	3-bromo-2-cloropiridin-5-ilo
570.	etilo	4-metilpiridin-2-ilo
571.	etilo	6-metilpiridin-2-ilo
572.	etilo	4-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
573.	etilo	6-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
574.	etilo	5-(trifluorometil)-piridin-3-ilo

Nro.	R^1	Ar
575.	etilo	5-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilo
576.	etilo	3-(pirrolidin-1-il)-2-cloropiridin-5-ilo
577.	etilo	3-(morfolin-4-il)-2-cloropiridin-5-ilo
578.	etilo	2-(morfolin-4-il)-piridin-5-ilo
579.	etilo	2-fenoxipiridin-5-ilo
580.	etilo	2,3-diclorofenilo
581.	etilo	2,5-diclorofenilo
582.	etilo	3,5-diclorofenilo
583.	etilo	3-cloro-4-fluorofenilo
584.	etilo	4-bromo-2,5-diclorofenilo
585.	etilo	3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenilo
586.	etilo	3,5-dibromo-4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
587.	etilo	2,5-dimetilfenilo
588.	etilo	2,5-di-(trifluorometil)-fenilo
589.	etilo	3,5-di-(trifluorometil)-fenilo
590.	etilo	2,5-dimetoxifenilo
591.	etilo	2-metoxi-5-metilfenilo
592.	etilo	2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenilo
593.	etilo	4-fluoro-3-(oxazol-4-il)-fenilo
594.	etilo	tien-2-ilo
595.	etilo	tien-3-ilo
596.	etilo	3-clorotien-2-ilo
597.	etilo	4-clorotien-2-ilo
598.	etilo	5-clorotien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
599.	etilo	3-bromotien-2-ilo
600.	etilo	4-bromotien-2-ilo
601.	etilo	5-bromotien-2-ilo
602.	etilo	4,5-diclorotien-2-ilo
603.	etilo	4,5-dibromotien-2-ilo
604.	etilo	4-bromo-5-clorotien-2-ilo
605.	etilo	3-bromo-5-clorotien-2-ilo
606.	etilo	5-metiltien-2-ilo
607.	etilo	5-etiltien-2-ilo
608.	etilo	5-propiltien-2-ilo
609.	etilo	5-trifluorometiltien-2-ilo
610.	etilo	5-feniltien-2-ilo
611.	etilo	5-(pirid-2-il)-tien-2-ilo
612.	etilo	5-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo
613.	etilo	4-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo
614.	etilo	5-(pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo
615.	etilo	5-(3-cloro-5-trifluoro-pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo
616.	etilo	5-(benzoilaminometil)-tien-2-ilo
617.	etilo	5-((4-clorobenzoil)aminometil)-tien-2-ilo
618.	etilo	5-(acetilaminometil)-tien-2-ilo
619.	etilo	5-(pirazol-1-il)-tien-2-ilo
620.	etilo	5-(pirazol-3-il)-tien-2-ilo
621.	etilo	5-(pirazol-4-il)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
622.	etilo	5-(pirazol-5-il)-tien-2-ilo
623.	etilo	5-(4-fluoropirazol-1-il)-tien-2-ilo
624.	etilo	5-(1-metil-5-trifluorometil-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
625.	etilo	5-(1-metil-3-trifluorometil-(1H)-pirazol-5-il)-tien-2-ilo
626.	etilo	5-(4-carboxi-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
627.	etilo	5-(4-aminometil-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
628.	etilo	5-(isoxazol-3-il)-tien-2-ilo
629.	etilo	5-(isoxazol-4-il)-tien-2-ilo
630.	etilo	5-(isoxazol-5-il)-tien-2-ilo
631.	etilo	5-(5-trifluorometilisoxazol-3-il)-tien-2-ilo
632.	etilo	5-(oxazol-2-il)-tien-2-ilo
633.	etilo	5-(oxazol-4-il)-tien-2-ilo
634.	etilo	5-(oxazol-5-il)-tien-2-ilo
635.	etilo	5-(2-metiloxazol-4-il)-tien-2-ilo
636.	etilo	5-(2-metiloxazol-5-il)-tien-2-ilo
637.	etilo	5-(isotiazol-3-il)-tien-2-ilo
638.	etilo	5-(isotiazol-4-il)-tien-2-ilo
639.	etilo	5-(isotiazol-5-il)-tien-2-ilo
640.	etilo	5-(5-trifluorometilisotiazol-3-il)-tien-2-ilo
641.	etilo	5-(tiazol-2-il)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
642.	etilo	5-(tiazol-4-il)-tien-2-ilo
643.	etilo	5-(tiazol-5-il)-tien-2-ilo
644.	etilo	5-(2-metiltiazol-4-il)-tien-2-ilo
645.	etilo	5-(2-metiltiazol-5-il)-tien-2-ilo
646.	etilo	5-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-tien-2-ilo
647.	etilo	5-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-tien-2-ilo
648.	etilo	5-(pirimidin-2-il)-tien-2-ilo
649.	etilo	5-(pirimidin-4-il)-tien-2-ilo
650.	etilo	5-(pirimidin-5-il)-tien-2-ilo
651.	etilo	5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-tien-2-ilo
652.	etilo	5-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo
653.	etilo	3-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo tien-2-ilo
654.	etilo	5-((3-cloro-5-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-tien-2-ilo
655.	etilo	5-[3-cloro-5-(trifluorometil)-pirid-2-ilsulfonil]-tien-2-ilo
656.	etilo	2-clorotien-3-ilo
657.	etilo	4-clorotien-3-ilo
658.	etilo	5-clorotien-3-ilo
659.	etilo	2-bromotien-3-ilo
660.	etilo	4-bromotien-3-ilo
661.	etilo	5-bromotien-3-ilo
662.	etilo	2,5-diclorotien-3-ilo
663.	etilo	2,5-dibromotien-3-ilo

Nro.	R^1	Ar
664.	etilo	2,4,5-triclorotien-3-ilo
665.	etilo	4-bromo-2,5-diclorotien-3-ilo
666.	etilo	2-cloro-5-metilsulfoniltien-3-ilo
667.	etilo	2,5-dimetiltien-3-ilo
668.	etilo	4-hidroxitien-3-ilo
669.	etilo	2-feniltien-3-ilo
670.	etilo	4-fenil-5-(trofluorometil)-tien-3-ilo
671.	etilo	2-metoxicarbonil-4-fenil-5-(trifluorometil)-tien-3-ilo
672.	etilo	benzo[b]tiofen-2-ilo
673.	etilo	benzo[b]tiofen-3-ilo
674.	etilo	3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
675.	etilo	5-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
676.	etilo	5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
677.	etilo	5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
678.	etilo	5-bromo-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
679.	metilo	3-metilfenilo
680.	metilo	3-etilfenilo
681.	metilo	3-propilfenilo
682.	metilo	3-isopropilfenilo
683.	metilo	3-sec-butilfenilo
684.	metilo	3-ter-butilfenilo
685.	metilo	3-isobutilfenilo
686.	metilo	3-(1,1-dimetilpropil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
687.	metilo	3-vinilfenilo
688.	metilo	3-isopropenilfenilo
689.	metilo	3-fluorofenilo
690.	metilo	3-clorofenilo
691.	metilo	3-bromofenilo
692.	metilo	3-iodofenilo
693.	metilo	3-(fluorometil)fenilo
694.	metilo	3-(difluorometil)fenilo
695.	metilo	3-(trifluorometil)fenilo
696.	metilo	3,5-bis(trifluorometil)fenilo
697.	metilo	3-(1-fluoroetil)-fenilo
698.	metilo	3-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
699.	metilo	3-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
700.	metilo	3-(2-fluoroetil)-fenilo
701.	metilo	3-(1,1-difluoroetil)-fenilo
702.	metilo	3-(2,2-difluoroetil)-fenilo
703.	metilo	3-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
704.	metilo	3-(3-fluoropropil)-fenilo
705.	metilo	3-(2-fluoropropil)-fenilo
706.	metilo	3-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
707.	metilo	3-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
708.	metilo	3-(3,3-difluoropropil)-fenilo
709.	metilo	3-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
710.	metilo	3-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
711.	metilo	3-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
712.	metilo	3-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
713.	metilo	3-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
714.	metilo	3-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
715.	metilo	3-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
716.	metilo	3-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
717.	metilo	3-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
718.	metilo	3-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
719.	metilo	3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
720.	metilo	3-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
721.	metilo	3-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
722.	metilo	3-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
723.	metilo	3-metoxifenilo
724.	metilo	3-etoxifenilo
725.	metilo	3-propoxifenilo
726.	metilo	3-isopropoxifenilo
727.	metilo	3-butoxifenilo
728.	metilo	3-(fluorometoxi)-fenilo
729.	metilo	3-(difluorometoxi)-fenilo
730.	metilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
731.	metilo	3-(2-fluoroetoxi)-fenilo
732.	metilo	3-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
733.	metilo	3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
734.	metilo	3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
735.	metilo	3-ciclopropilfenilo
736.	metilo	3-ciclobutilfenilo
737.	metilo	3-ciclopentilfenilo
738.	metilo	3-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
739.	metilo	3,4-difluorofenilo
740.	metilo	3-bromo-2-fluorofenilo
741.	metilo	2-bromo-3-fluorofenilo
742.	metilo	3-bromo-2,5-difluorofenilo
743.	metilo	5-bromo-2,4-difluorofenilo
744.	metilo	3-bromo-2,4-difluorofenilo
745.	metilo	4-cloro-3-(trifluorometil)-fenilo
746.	metilo	2-cloro-5-(trifluorometil)-fenilo
747.	metilo	2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo
748.	metilo	4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenilo
749.	metilo	3-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo
750.	metilo	4-bromo-3-(trifluorometil)-fenilo
751.	metilo	3-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo
752.	metilo	2-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo
753.	metilo	5-bromo-2-metoxifenilo
754.	metilo	3-bromo-4-metoxifenilo
755.	metilo	2-fluoro-3-isopropilfenilo
756.	metilo	4-fluoro-3-isopropilfenilo
757.	metilo	3-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
758.	metilo	3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
759.	metilo	3-acetilfenilo
760.	metilo	3-acetilaminofenilo
761.	metilo	3-carboxifenilo
762.	metilo	3-cianofenilo
763.	metilo	3-nitrofenilo
764.	metilo	3-hidroxifenilo
765.	metilo	3-(O-bencil)-fenilo
766.	metilo	3-(2-metoxietoxi)-fenilo
767.	metilo	3-(CH_2-N(CH_3)$_2$)-fenilo
768.	metilo	3-(NH-CO-NH_2)-fenilo
769.	metilo	3-(metilsulfanil)-fenilo
770.	metilo	3-(fluorometilsulfanil)-fenilo
771.	metilo	3-(difluorometilsulfanil)-fenilo
772.	metilo	3-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
773.	metilo	3-(metilsulfonil)-fenilo
774.	metilo	3-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
775.	metilo	3-(metoxiamino)-fenilo
776.	metilo	3-(etoxiamino)-fenilo
777.	metilo	3-(N-metilaminooxi)-fenilo
778.	metilo	3-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
779.	metilo	3-(azetidin-1-il)-fenilo
780.	metilo	3-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
781.	metilo	3-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
782.	metilo	3-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
783.	metilo	3-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
784.	metilo	3-(2,2-difluoroazetidin-1-il)-fenilo
785.	metilo	3-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
786.	metilo	3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo
787.	metilo	3-(pirrolidin-1-il)-fenilo
788.	metilo	3-(pirrolidin-2-il)-fenilo
789.	metilo	3-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
790.	metilo	3-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
791.	metilo	3-(pirrolidin-3-il)-fenilo
792.	metilo	3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
793.	metilo	3-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
794.	metilo	3-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
795.	metilo	5-(pirrolidin-1-il)-2-metoxifenilo
796.	metilo	3-(pirrolidin-1-il)-4-metoxifenilo
797.	metilo	5-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo
798.	metilo	3-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo
799.	metilo	3-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
800.	metilo	3-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
801.	metilo	3-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
802.	metilo	3-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
803.	metilo	3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
804.	metilo	3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
805.	metilo	3-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
806.	metilo	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
807.	metilo	3-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
808.	metilo	3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
809.	metilo	3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
810.	metilo	3-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
811.	metilo	3-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
812.	metilo	3-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
813.	metilo	3-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
814.	metilo	3-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
815.	metilo	3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
816.	metilo	3-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
817.	metilo	3-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
818.	metilo	3-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
819.	metilo	3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
820.	metilo	3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
821.	metilo	3-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
822.	metilo	3-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
823.	metilo	3-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
824.	metilo	3-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
825.	metilo	3-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
826.	metilo	3-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
827.	metilo	3-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
828.	metilo	3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
829.	metilo	3-(piperidin-1-il)-fenilo
830.	metilo	3-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
831.	metilo	3-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
832.	metilo	3-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
833.	metilo	3-(2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
834.	metilo	3-((S)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
835.	metilo	3-((R)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
836.	metilo	3-(2,2-difluoropiperidin-1-il)-fenilo
837.	metilo	3-(piperazin-1-il)-fenilo
838.	metilo	3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
839.	metilo	3-(morfolin-4-il)-fenilo
840.	metilo	3-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
841.	metilo	5-(morfolin-4-il)-2-metoxifenilo
842.	metilo	3-(morfolin-4-il)-4-metoxifenilo
843.	metilo	5-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo
844.	metilo	3-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo
845.	metilo	3-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
846.	metilo	3-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
847.	metilo	3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
848.	metilo	3-(pirrol-1-il)-fenilo
849.	metilo	3-(pirrol-2-il)-fenilo
850.	metilo	3-(pirrol-3-il)-fenilo
851.	metilo	3-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
852.	metilo	3-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
853.	metilo	3-(furan-2-il)-fenilo
854.	metilo	3-(furan-3-il)–fenilo

Nro.	R^1	Ar
855.	metilo	3-(tiofen-2-il)–fenilo
856.	metilo	3-(tiofen-3-il)–fenilo
857.	metilo	3-(5-propiltien-2-il)–fenilo
858.	metilo	3-(pirazol-1-il)–fenilo
859.	metilo	3-(pirazol-3-il)–fenilo
860.	metilo	3-(pirazol-4-il)–fenilo
861.	metilo	3-(4-fluoropirazol-1-il)-fenilo
862.	metilo	3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
863.	metilo	3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
864.	metilo	3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
865.	metilo	3-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
866.	metilo	3-(imidazol-1-il)-fenilo
867.	metilo	3-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
868.	metilo	3-(oxazol-2-il)-fenilo
869.	metilo	3-(oxazol-4-il)-fenilo
870.	metilo	3-(oxazol-5-il)-fenilo
871.	metilo	3-(isoxazol-3-il)-fenilo
872.	metilo	3-(isoxazol-4-il)-fenilo
873.	metilo	3-(isoxazol-5-il)-fenilo
874.	metilo	3-(tiazol-2-il)-fenilo
875.	metilo	3-(tiazol-4-il)-fenilo
876.	metilo	3-(tiazol-5-il)-fenilo
877.	metilo	3-(2-metiltiazol-4-il)-fenilo
878.	metilo	3-(2-metiltiazol-5-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
879.	metilo	3-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
880.	metilo	3-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
881.	metilo	3-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
882.	metilo	3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
883.	metilo	3-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
884.	metilo	3-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
885.	metilo	3-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
886.	metilo	3-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
887.	metilo	3-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
888.	metilo	3-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
889.	metilo	3-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
890.	metilo	3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
891.	metilo	3-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
892.	metilo	3-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
893.	metilo	3-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
894.	metilo	3-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
895.	metilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
896.	metilo	3-(tetrazol-1-il)-fenilo
897.	metilo	3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
898.	metilo	3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
899.	metilo	3-furazan-3-ilo-fenilo
900.	metilo	3-(pirid-2-il)-fenilo
901.	metilo	3-(pirid-3-il)-fenilo
902.	metilo	3-(pirid-4-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
903.	metilo	3-(pirimidin-2-il)-fenilo
904.	metilo	3-(2-metilpirimidin-4-il)-fenilo
905.	metilo	3-(pirimidin-4-il)-fenilo
906.	metilo	3-(pirimidin-5-il)-fenilo
907.	metilo	5-bromopiridin-3-ilo
908.	metilo	3-bromo-2-cloropiridin-5-ilo
909.	metilo	4-metilpiridin-2-ilo
910.	metilo	6-metilpiridin-2-ilo
911.	metilo	4-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
912.	metilo	6-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
913.	metilo	5-(trifluorometil)-piridin-3-ilo
914.	metilo	5-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilo
915.	metilo	3-(pirrolidin-1-il)-2-cloropiridin-5-ilo
916.	metilo	3-(morfolin-4-il)-2-cloropiridin-5-ilo
917.	metilo	2-(morfolin-4-il)-piridin-5-ilo
918.	metilo	2-fenoxipiridin-5-ilo
919.	metilo	2,3-diclorofenilo
920.	metilo	2,5-diclorofenilo
921.	metilo	3,5-diclorofenilo
922.	metilo	3-cloro-4-fluorofenilo
923.	metilo	4-bromo-2,5-diclorofenilo
924.	metilo	3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenilo
925.	metilo	3,5-dibromo-4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
926.	metilo	2,5-dimetilfenilo

Nro.	R^1	Ar
927.	metilo	2,5-di-(trifluorometil)-fenilo
928.	metilo	3,5-di-(trifluorometil)-fenilo
929.	metilo	2,5-dimetoxifenilo
930.	metilo	2-metoxi-5-metilfenilo
931.	metilo	2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenilo
932.	metilo	4-fluoro-3-(oxazol-4-il)-fenilo
933.	metilo	tien-2-ilo
934.	metilo	tien-3-ilo
935.	metilo	3-clorotien-2-ilo
936.	metilo	4-clorotien-2-ilo
937.	metilo	5-clorotien-2-ilo
938.	metilo	3-bromotien-2-ilo
939.	metilo	4-bromotien-2-ilo
940.	metilo	5-bromotien-2-ilo
941.	metilo	4,5-diclorotien-2-ilo
942.	metilo	4,5-dibromotien-2-ilo
943.	metilo	4-bromo-5-clorotien-2-ilo
944.	metilo	3-bromo-5-clorotien-2-ilo
945.	metilo	5-metiltien-2-ilo
946.	metilo	5-etiltien-2-ilo
947.	metilo	5-propiltien-2-ilo
948.	metilo	5-trifluorometiltien-2-ilo
949.	metilo	5-feniltien-2-ilo
950.	metilo	5-(pirid-2-il)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
951.	metilo	5-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo
952.	metilo	4-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo
953.	metilo	5-(pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo
954.	metilo	5-(3-cloro-5-trifluoro-pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo
955.	metilo	5-(benzoilaminometil)-tien-2-ilo
956.	metilo	5-((4-clorobenzoil)aminometil)-tien-2-ilo
957.	metilo	5-(acetilaminometil)-tien-2-ilo
958.	metilo	5-(pirazol-1-il)-tien-2-ilo
959.	metilo	5-(pirazol-3-il)-tien-2-ilo
960.	metilo	5-(pirazol-4-il)-tien-2-ilo
961.	metilo	5-(pirazol-5-il)-tien-2-ilo
962.	metilo	5-(4-fluoropirazol-1-il)-tien-2-ilo
963.	metilo	5-(1-metil-5-trifluorometil-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
964.	metilo	5-(1-metil-3-trifluorometil-(1H)-pirazol-5-il)-tien-2-ilo
965.	metilo	5-(4-carboxi-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
966.	metilo	5-(4-aminometil-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
967.	metilo	5-(isoxazol-3-il)-tien-2-ilo
968.	metilo	5-(isoxazol-4-il)-tien-2-ilo
969.	metilo	5-(isoxazol-5-il)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
970.	metilo	5-(5-trifluorometilisoxazol-3-il)-tien-2-ilo
971.	metilo	5-(oxazol-2-il)-tien-2-ilo
972.	metilo	5-(oxazol-4-il)-tien-2-ilo
973.	metilo	5-(oxazol-5-il)-tien-2-ilo
974.	metilo	5-(2-metiloxazol-4-il)-tien-2-ilo
975.	metilo	5-(2-metiloxazol-5-il)-tien-2-ilo
976.	metilo	5-(isotiazol-3-il)-tien-2-ilo
977.	metilo	5-(isotiazol-4-il)-tien-2-ilo
978.	metilo	5-(isotiazol-5-il)-tien-2-ilo
979.	metilo	5-(5-trifluorometilisotiazol-3-il)-tien-2-ilo
980.	metilo	5-(tiazol-2-il)-tien-2-ilo
981.	metilo	5-(tiazol-4-il)-tien-2-ilo
982.	metilo	5-(tiazol-5-il)-tien-2-ilo
983.	metilo	5-(2-metiltiazol-4-il)-tien-2-ilo
984.	metilo	5-(2-metiltiazol-5-il)-tien-2-ilo
985.	metilo	5-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-tien-2-ilo
986.	metilo	5-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-tien-2-ilo
987.	metilo	5-(pirimidin-2-il)-tien-2-ilo
988.	metilo	5-(pirimidin-4-il)-tien-2-ilo
989.	metilo	5-(pirimidin-5-il)-tien-2-ilo
990.	metilo	5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-tien-2-ilo
991.	metilo	5-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo
992.	metilo	3-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo tien-2-ilo
993.	metilo	5-((3-cloro-5-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-

Nro.	R^1	Ar
		tien-2-ilo
994.	metilo	5-[3-cloro-5-(trifluorometil)-pirid-2-ilsulfonil]-tien-2-ilo
995.	metilo	2-clorotien-3-ilo
996.	metilo	4-clorotien-3-ilo
997.	metilo	5-clorotien-3-ilo
998.	metilo	2-bromotien-3-ilo
999.	metilo	4-bromotien-3-ilo
1000.	metilo	5-bromotien-3-ilo
1001.	metilo	2,5-diclorotien-3-ilo
1002.	metilo	2,5-dibromotien-3-ilo
1003.	metilo	2,4,5-triclorotien-3-ilo
1004.	metilo	4-bromo-2,5-diclorotien-3-ilo
1005.	metilo	2-cloro-5-metilsulfoniltien-3-ilo
1006.	metilo	2,5-dimetiltien-3-ilo
1007.	metilo	4-hidroxitien-3-ilo
1008.	metilo	2-feniltien-3-ilo
1009.	metilo	4-fenil-5-(trofluorometil)-tien-3-ilo
1010.	metilo	2-metoxicarbonil-4-fenil-5-(trifluorometil)-tien-3-ilo
1011.	metilo	benzo[b]tiofen-2-ilo
1012.	metilo	benzo[b]tiofen-3-ilo
1013.	metilo	3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
1014.	metilo	5-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
1015.	metilo	5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
1016.	metilo	5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
1017.	metilo	5-bromo-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
1018.	H	3-metilfenilo
1019.	H	3-etilfenilo
1020.	H	3-propilfenilo
1021.	H	3-isopropilfenilo
1022.	H	3-sec-butilfenilo
1023.	H	3-ter-butilfenilo
1024.	H	3-isobutilfenilo
1025.	H	3-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
1026.	H	3-vinilfenilo
1027.	H	3-isopropenilfenilo
1028.	H	3-fluorofenilo
1029.	H	3-clorofenilo
1030.	H	3-bromofenilo
1031.	H	3-iodofenilo
1032.	H	3-(fluorometil)fenilo
1033.	H	3-(difluorometil)fenilo
1034.	H	3-(trifluorometil)fenilo
1035.	H	3,5-bis(trifluorometil)fenilo
1036.	H	3-(1-fluoroetil)-fenilo
1037.	H	3-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
1038.	H	3-((R)-1-fluoroetil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1039.	H	3-(2-fluoroetil)-fenilo
1040.	H	3-(1,1-difluoroetil)-fenilo
1041.	H	3-(2,2-difluoroetil)-fenilo
1042.	H	3-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
1043.	H	3-(3-fluoropropil)-fenilo
1044.	H	3-(2-fluoropropil)-fenilo
1045.	H	3-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
1046.	H	3-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
1047.	H	3-(3,3-difluoropropil)-fenilo
1048.	H	3-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
1049.	H	3-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1050.	H	3-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1051.	H	3-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1052.	H	3-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1053.	H	3-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1054.	H	3-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1055.	H	3-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1056.	H	3-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1057.	H	3-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1058.	H	3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1059.	H	3-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
1060.	H	3-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
1061.	H	3-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
1062.	H	3-metoxifenilo

Nro.	R^1	Ar
1063.	H	3-etoxifenilo
1064.	H	3-propoxifenilo
1065.	H	3-isopropoxifenilo
1066.	H	3-butoxifenilo
1067.	H	3-(fluorometoxi)-fenilo
1068.	H	3-(difluorometoxi)-fenilo
1069.	H	3-(trifluorometoxi)-fenilo
1070.	H	3-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1071.	H	3-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
1072.	H	3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
1073.	H	3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
1074.	H	3-ciclopropilfenilo
1075.	H	3-ciclobutilfenilo
1076.	H	3-ciclopentilfenilo
1077.	H	3-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
1078.	H	3,4-difluorofenilo
1079.	H	3-bromo-2-fluorofenilo
1080.	H	2-bromo-3-fluorofenilo
1081.	H	3-bromo-2,5-difluorofenilo
1082.	H	5-bromo-2,4-difluorofenilo
1083.	H	3-bromo-2,4-difluorofenilo
1084.	H	4-cloro-3-(trifluorometil)-fenilo
1085.	H	2-cloro-5-(trifluorometil)-fenilo
1086.	H	2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1087.	H	4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenilo
1088.	H	3-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo
1089.	H	4-bromo-3-(trifluorometil)-fenilo
1090.	H	3-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo
1091.	H	2-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo
1092.	H	5-bromo-2-metoxifenilo
1093.	H	3-bromo-4-metoxifenilo
1094.	H	2-fluoro-3-isopropilfenilo
1095.	H	4-fluoro-3-isopropilfenilo
1096.	H	3-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
1097.	H	3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
1098.	H	3-acetilfenilo
1099.	H	3-acetilaminofenilo
1100.	H	3-carboxifenilo
1101.	H	3-cianofenilo
1102.	H	3-nitrofenilo
1103.	H	3-hidroxifenilo
1104.	H	3-(O-bencil)-fenilo
1105.	H	3-(2-metoxietoxi)-fenilo
1106.	H	3-(CH_2-$N(CH_3)_2$)-fenilo
1107.	H	3-(NH-CO-NH_2)-fenilo
1108.	H	3-(metilsulfanil)-fenilo
1109.	H	3-(fluorometilsulfanil)-fenilo
1110.	H	3-(difluorometilsulfanil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1111.	H	3-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
1112.	H	3-(metilsulfonil)-fenilo
1113.	H	3-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
1114.	H	3-(metoxiamino)-fenilo
1115.	H	3-(etoxiamino)-fenilo
1116.	H	3-(N-metilaminooxi)-fenilo
1117.	H	3-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
1118.	H	3-(azetidin-1-il)-fenilo
1119.	H	3-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1120.	H	3-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1121.	H	3-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1122.	H	3-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
1123.	H	3-(2,2-difluoroazetidin-1-il)-fenilo
1124.	H	3-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
1125.	H	3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo
1126.	H	3-(pirrolidin-1-il)-fenilo
1127.	H	3-(pirrolidin-2-il)-fenilo
1128.	H	3-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1129.	H	3-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1130.	H	3-(pirrolidin-3-il)-fenilo
1131.	H	3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1132.	H	3-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1133.	H	3-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
1134.	H	5-(pirrolidin-1-il)-2-metoxifenilo

Nro.	R^1	Ar
1135.	H	3-(pirrolidin-1-il)-4-metoxifenilo
1136.	H	5-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo
1137.	H	3-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo
1138.	H	3-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1139.	H	3-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1140.	H	3-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1141.	H	3-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1142.	H	3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1143.	H	3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1144.	H	3-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1145.	H	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1146.	H	3-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1147.	H	3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1148.	H	3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1149.	H	3-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1150.	H	3-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1151.	H	3-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1152.	H	3-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1153.	H	3-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1154.	H	3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1155.	H	3-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1156.	H	3-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1157.	H	3-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1158.	H	3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1159.	H	3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1160.	H	3-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1161.	H	3-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1162.	H	3-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1163.	H	3-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1164.	H	3-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1165.	H	3-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1166.	H	3-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
1167.	H	3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
1168.	H	3-(piperidin-1-il)-fenilo
1169.	H	3-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1170.	H	3-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1171.	H	3-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1172.	H	3-(2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
1173.	H	3-((S)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
1174.	H	3-((R)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
1175.	H	3-(2,2-difluoropiperidin-1-il)-fenilo
1176.	H	3-(piperazin-1-il)-fenilo
1177.	H	3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
1178.	H	3-(morfolin-4-il)-fenilo
1179.	H	3-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
1180.	H	5-(morfolin-4-il)-2-metoxifenilo
1181.	H	3-(morfolin-4-il)-4-metoxifenilo
1182.	H	5-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo

Nro.	R^1	Ar
1183.	H	3-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo
1184.	H	3-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
1185.	H	3-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1186.	H	3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1187.	H	3-(pirrol-1-il)-fenilo
1188.	H	3-(pirrol-2-il)-fenilo
1189.	H	3-(pirrol-3-il)-fenilo
1190.	H	3-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
1191.	H	3-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
1192.	H	3-(furan-2-il)-fenilo
1193.	H	3-(furan-3-il)–fenilo
1194.	H	3-(tiofen-2-il)–fenilo
1195.	H	3-(tiofen-3-il)–fenilo
1196.	H	3-(5-propiltien-2-il)–fenilo
1197.	H	3-(pirazol-1-il)–fenilo
1198.	H	3-(pirazol-3-il)–fenilo
1199.	H	3-(pirazol-4-il)–fenilo
1200.	H	3-(4-fluoropirazol-1-il)-fenilo
1201.	H	3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1202.	H	3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1203.	H	3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
1204.	H	3-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
1205.	H	3-(imidazol-1-il)-fenilo
1206.	H	3-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1207.	H	3-(oxazol-2-il)-fenilo
1208.	H	3-(oxazol-4-il)-fenilo
1209.	H	3-(oxazol-5-il)-fenilo
1210.	H	3-(isoxazol-3-il)-fenilo
1211.	H	3-(isoxazol-4-il)-fenilo
1212.	H	3-(isoxazol-5-il)-fenilo
1213.	H	3-(tiazol-2-il)-fenilo
1214.	H	3-(tiazol-4-il)-fenilo
1215.	H	3-(tiazol-5-il)-fenilo
1216.	H	3-(2-metiltiazol-4-il)-fenilo
1217.	H	3-(2-metiltiazol-5-il)-fenilo
1218.	H	3-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
1219.	H	3-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
1220.	H	3-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
1221.	H	3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1222.	H	3-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
1223.	H	3-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1224.	H	3-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1225.	H	3-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1226.	H	3-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1227.	H	3-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1228.	H	3-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1229.	H	3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1230.	H	3-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1231.	H	3-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
1232.	H	3-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1233.	H	3-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
1234.	H	3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1235.	H	3-(tetrazol-1-il)-fenilo
1236.	H	3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
1237.	H	3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1238.	H	3-furazan-3-ilo-fenilo
1239.	H	3-(pirid-2-il)-fenilo
1240.	H	3-(pirid-3-il)-fenilo
1241.	H	3-(pirid-4-il)-fenilo
1242.	H	3-(pirimidin-2-il)-fenilo
1243.	H	3-(2-metilpirimidin-4-il)-fenilo
1244.	H	3-(pirimidin-4-il)-fenilo
1245.	H	3-(pirimidin-5-il)-fenilo
1246.	H	5-bromopiridin-3-ilo
1247.	H	3-bromo-2-cloropiridin-5-ilo
1248.	H	4-metilpiridin-2-ilo
1249.	H	6-metilpiridin-2-ilo
1250.	H	4-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
1251.	H	6-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
1252.	H	5-(trifluorometil)-piridin-3-ilo
1253.	H	5-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilo
1254.	H	3-(pirrolidin-1-il)-2-cloropiridin-5-ilo

Nro.	R^1	Ar
1255.	H	3-(morfolin-4-il)-2-cloropiridin-5-ilo
1256.	H	2-(morfolin-4-il)-piridin-5-ilo
1257.	H	2-fenoxipiridin-5-ilo
1258.	H	2,3-diclorofenilo
1259.	H	2,5-diclorofenilo
1260.	H	3,5-diclorofenilo
1261.	H	3-cloro-4-fluorofenilo
1262.	H	4-bromo-2,5-diclorofenilo
1263.	H	3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenilo
1264.	H	3,5-dibromo-4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1265.	H	2,5-dimetilfenilo
1266.	H	2,5-di-(trifluorometil)-fenilo
1267.	H	3,5-di-(trifluorometil)-fenilo
1268.	H	2,5-dimetoxifenilo
1269.	H	2-metoxi-5-metilfenilo
1270.	H	2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenilo
1271.	H	4-fluoro-3-(oxazol-4-il)-fenilo
1272.	H	tien-2-ilo
1273.	H	tien-3-ilo
1274.	H	3-clorotien-2-ilo
1275.	H	4-clorotien-2-ilo
1276.	H	5-clorotien-2-ilo
1277.	H	3-bromotien-2-ilo
1278.	H	4-bromotien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
1279.	H	5-bromotien-2-ilo
1280.	H	4,5-diclorotien-2-ilo
1281.	H	4,5-dibromotien-2-ilo
1282.	H	4-bromo-5-clorotien-2-ilo
1283.	H	3-bromo-5-clorotien-2-ilo
1284.	H	5-metiltien-2-ilo
1285.	H	5-etiltien-2-ilo
1286.	H	5-propiltien-2-ilo
1287.	H	5-trifluorometiltien-2-ilo
1288.	H	5-feniltien-2-ilo
1289.	H	5-(pirid-2-il)-tien-2-ilo
1290.	H	5-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo
1291.	H	4-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo
1292.	H	5-(pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo
1293.	H	5-(3-cloro-5-trifluoro-pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo
1294.	H	5-(benzoilaminometil)-tien-2-ilo
1295.	H	5-((4-clorobenzoil)aminometil)-tien-2-ilo
1296.	H	5-(acetilaminometil)-tien-2-ilo
1297.	H	5-(pirazol-1-il)-tien-2-ilo
1298.	H	5-(pirazol-3-il)-tien-2-ilo
1299.	H	5-(pirazol-4-il)-tien-2-ilo
1300.	H	5-(pirazol-5-il)-tien-2-ilo
1301.	H	5-(4-fluoropirazol-1-il)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
1302.	H	5-(1-metil-5-trifluorometil-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
1303.	H	5-(1-metil-3-trifluorometil-(1H)-pirazol-5-il)-tien-2-ilo
1304.	H	5-(4-carboxi-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
1305.	H	5-(4-aminometil-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
1306.	H	5-(isoxazol-3-il)-tien-2-ilo
1307.	H	5-(isoxazol-4-il)-tien-2-ilo
1308.	H	5-(isoxazol-5-il)-tien-2-ilo
1309.	H	5-(5-trifluorometilisoxazol-3-il)-tien-2-ilo
1310.	H	5-(oxazol-2-il)-tien-2-ilo
1311.	H	5-(oxazol-4-il)-tien-2-ilo
1312.	H	5-(oxazol-5-il)-tien-2-ilo
1313.	H	5-(2-metiloxazol-4-il)-tien-2-ilo
1314.	H	5-(2-metiloxazol-5-il)-tien-2-ilo
1315.	H	5-(isotiazol-3-il)-tien-2-ilo
1316.	H	5-(isotiazol-4-il)-tien-2-ilo
1317.	H	5-(isotiazol-5-il)-tien-2-ilo
1318.	H	5-(5-trifluorometilisotiazol-3-il)-tien-2-ilo
1319.	H	5-(tiazol-2-il)-tien-2-ilo
1320.	H	5-(tiazol-4-il)-tien-2-ilo
1321.	H	5-(tiazol-5-il)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
1322.	H	5-(2-metiltiazol-4-il)-tien-2-ilo
1323.	H	5-(2-metiltiazol-5-il)-tien-2-ilo
1324.	H	5-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-tien-2-ilo
1325.	H	5-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-tien-2-ilo
1326.	H	5-(pirimidin-2-il)-tien-2-ilo
1327.	H	5-(pirimidin-4-il)-tien-2-ilo
1328.	H	5-(pirimidin-5-il)-tien-2-ilo
1329.	H	5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-tien-2-ilo
1330.	H	5-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo
1331.	H	3-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo tien-2-ilo
1332.	H	5-((3-cloro-5-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-tien-2-ilo
1333.	H	5-[3-cloro-5-(trifluorometil)-pirid-2-ilsulfonil]-tien-2-ilo
1334.	H	2-clorotien-3-ilo
1335.	H	4-clorotien-3-ilo
1336.	H	5-clorotien-3-ilo
1337.	H	2-bromotien-3-ilo
1338.	H	4-bromotien-3-ilo
1339.	H	5-bromotien-3-ilo
1340.	H	2,5-diclorotien-3-ilo
1341.	H	2,5-dibromotien-3-ilo
1342.	H	2,4,5-triclorotien-3-ilo
1343.	H	4-bromo-2,5-diclorotien-3-ilo

Nro.	R^1	Ar
1344.	H	2-cloro-5-metilsulfoniltien-3-ilo
1345.	H	2,5-dimetiltien-3-ilo
1346.	H	4-hidroxitien-3-ilo
1347.	H	2-feniltien-3-ilo
1348.	H	4-fenil-5-(trofluorometil)-tien-3-ilo
1349.	H	2-metoxicarbonil-4-fenil-5-(trifluorometil)-tien-3-ilo
1350.	H	benzo[b]tiofen-2-ilo
1351.	H	benzo[b]tiofen-3-ilo
1352.	H	3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
1353.	H	5-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
1354.	H	5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
1355.	H	5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
1356.	H	5-bromo-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
1357.	3-fluoropropilo	3-metilfenilo
1358.	3-fluoropropilo	3-etilfenilo
1359.	3-fluoropropilo	3-propilfenilo
1360.	3-fluoropropilo	3-isopropilfenilo
1361.	3-fluoropropilo	3-sec-butilfenilo
1362.	3-fluoropropilo	3-ter-butilfenilo
1363.	3-fluoropropilo	3-isobutilfenilo
1364.	3-fluoropropilo	3-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
1365.	3-fluoropropilo	3-vinilfenilo
1366.	3-fluoropropilo	3-isopropenilfenilo

Nro.	R^1	Ar
1367.	3-fluoropropilo	3-fluorofenilo
1368.	3-fluoropropilo	3-clorofenilo
1369.	3-fluoropropilo	3-bromofenilo
1370.	3-fluoropropilo	3-iodofenilo
1371.	3-fluoropropilo	3-(fluorometil)fenilo
1372.	3-fluoropropilo	3-(difluorometil)fenilo
1373.	3-fluoropropilo	3-(trifluorometil)fenilo
1374.	3-fluoropropilo	3,5-bis(trifluorometil)fenilo
1375.	3-fluoropropilo	3-(1-fluoroetil)-fenilo
1376.	3-fluoropropilo	3-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
1377.	3-fluoropropilo	3-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
1378.	3-fluoropropilo	3-(2-fluoroetil)-fenilo
1379.	3-fluoropropilo	3-(1,1-difluoroetil)-fenilo
1380.	3-fluoropropilo	3-(2,2-difluoroetil)-fenilo
1381.	3-fluoropropilo	3-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
1382.	3-fluoropropilo	3-(3-fluoropropil)-fenilo
1383.	3-fluoropropilo	3-(2-fluoropropil)-fenilo
1384.	3-fluoropropilo	3-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
1385.	3-fluoropropilo	3-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
1386.	3-fluoropropilo	3-(3,3-difluoropropil)-fenilo
1387.	3-fluoropropilo	3-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
1388.	3-fluoropropilo	3-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1389.	3-fluoropropilo	3-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1390.	3-fluoropropilo	3-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1391.	3-fluoropropilo	3-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1392.	3-fluoropropilo	3-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1393.	3-fluoropropilo	3-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1394.	3-fluoropropilo	3-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1395.	3-fluoropropilo	3-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1396.	3-fluoropropilo	3-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1397.	3-fluoropropilo	3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1398.	3-fluoropropilo	3-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
1399.	3-fluoropropilo	3-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
1400.	3-fluoropropilo	3-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
1401.	3-fluoropropilo	3-metoxifenilo
1402.	3-fluoropropilo	3-etoxifenilo
1403.	3-fluoropropilo	3-propoxifenilo
1404.	3-fluoropropilo	3-isopropoxifenilo
1405.	3-fluoropropilo	3-butoxifenilo
1406.	3-fluoropropilo	3-(fluorometoxi)-fenilo
1407.	3-fluoropropilo	3-(difluorometoxi)-fenilo
1408.	3-fluoropropilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
1409.	3-fluoropropilo	3-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1410.	3-fluoropropilo	3-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
1411.	3-fluoropropilo	3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
1412.	3-fluoropropilo	3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
1413.	3-fluoropropilo	3-ciclopropilfenilo
1414.	3-fluoropropilo	3-ciclobutilfenilo

Nro.	R^1	Ar
1415.	3-fluoropropilo	3-ciclopentilfenilo
1416.	3-fluoropropilo	3-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
1417.	3-fluoropropilo	3,4-difluorofenilo
1418.	3-fluoropropilo	3-bromo-2-fluorofenilo
1419.	3-fluoropropilo	2-bromo-3-fluorofenilo
1420.	3-fluoropropilo	3-bromo-2,5-difluorofenilo
1421.	3-fluoropropilo	5-bromo-2,4-difluorofenilo
1422.	3-fluoropropilo	3-bromo-2,4-difluorofenilo
1423.	3-fluoropropilo	4-cloro-3-(trifluorometil)-fenilo
1424.	3-fluoropropilo	2-cloro-5-(trifluorometil)-fenilo
1425.	3-fluoropropilo	2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo
1426.	3-fluoropropilo	4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenilo
1427.	3-fluoropropilo	3-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo
1428.	3-fluoropropilo	4-bromo-3-(trifluorometil)-fenilo
1429.	3-fluoropropilo	3-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo
1430.	3-fluoropropilo	2-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo
1431.	3-fluoropropilo	5-bromo-2-metoxifenilo
1432.	3-fluoropropilo	3-bromo-4-metoxifenilo
1433.	3-fluoropropilo	2-fluoro-3-isopropilfenilo
1434.	3-fluoropropilo	4-fluoro-3-isopropilfenilo
1435.	3-fluoropropilo	3-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
1436.	3-fluoropropilo	3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
1437.	3-fluoropropilo	3-acetilfenilo
1438.	3-fluoropropilo	3-acetilaminofenilo

Nro.	R^1	Ar
1439.	3-fluoropropilo	3-carboxifenilo
1440.	3-fluoropropilo	3-cianofenilo
1441.	3-fluoropropilo	3-nitrofenilo
1442.	3-fluoropropilo	3-hidroxifenilo
1443.	3-fluoropropilo	3-(O-bencil)-fenilo
1444.	3-fluoropropilo	3-(2-metoxietoxi)-fenilo
1445.	3-fluoropropilo	3-(CH_2-N(CH_3)$_2$)-fenilo
1446.	3-fluoropropilo	3-(NH-CO-NH_2)-fenilo
1447.	3-fluoropropilo	3-(metilsulfanil)-fenilo
1448.	3-fluoropropilo	3-(fluorometilsulfanil)-fenilo
1449.	3-fluoropropilo	3-(difluorometilsulfanil)-fenilo
1450.	3-fluoropropilo	3-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
1451.	3-fluoropropilo	3-(metilsulfonil)-fenilo
1452.	3-fluoropropilo	3-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
1453.	3-fluoropropilo	3-(metoxiamino)-fenilo
1454.	3-fluoropropilo	3-(etoxiamino)-fenilo
1455.	3-fluoropropilo	3-(N-metilaminooxi)-fenilo
1456.	3-fluoropropilo	3-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
1457.	3-fluoropropilo	3-(azetidin-1-il)-fenilo
1458.	3-fluoropropilo	3-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1459.	3-fluoropropilo	3-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1460.	3-fluoropropilo	3-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1461.	3-fluoropropilo	3-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
1462.	3-fluoropropilo	3-(2,2-difluoroazetidin-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1463.	3-fluoropropilo	3-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
1464.	3-fluoropropilo	3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo
1465.	3-fluoropropilo	3-(pirrolidin-1-il)-fenilo
1466.	3-fluoropropilo	3-(pirrolidin-2-il)-fenilo
1467.	3-fluoropropilo	3-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1468.	3-fluoropropilo	3-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1469.	3-fluoropropilo	3-(pirrolidin-3-il)-fenilo
1470.	3-fluoropropilo	3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1471.	3-fluoropropilo	3-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1472.	3-fluoropropilo	3-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
1473.	3-fluoropropilo	5-(pirrolidin-1-il)-2-metoxifenilo
1474.	3-fluoropropilo	3-(pirrolidin-1-il)-4-metoxifenilo
1475.	3-fluoropropilo	5-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo
1476.	3-fluoropropilo	3-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo
1477.	3-fluoropropilo	3-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1478.	3-fluoropropilo	3-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1479.	3-fluoropropilo	3-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1480.	3-fluoropropilo	3-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1481.	3-fluoropropilo	3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1482.	3-fluoropropilo	3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1483.	3-fluoropropilo	3-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1484.	3-fluoropropilo	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1485.	3-fluoropropilo	3-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1486.	3-fluoropropilo	3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1487.	3-fluoropropilo	3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1488.	3-fluoropropilo	3-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1489.	3-fluoropropilo	3-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1490.	3-fluoropropilo	3-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1491.	3-fluoropropilo	3-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1492.	3-fluoropropilo	3-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1493.	3-fluoropropilo	3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1494.	3-fluoropropilo	3-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1495.	3-fluoropropilo	3-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1496.	3-fluoropropilo	3-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1497.	3-fluoropropilo	3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1498.	3-fluoropropilo	3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1499.	3-fluoropropilo	3-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1500.	3-fluoropropilo	3-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1501.	3-fluoropropilo	3-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1502.	3-fluoropropilo	3-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1503.	3-fluoropropilo	3-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1504.	3-fluoropropilo	3-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1505.	3-fluoropropilo	3-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
1506.	3-fluoropropilo	3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
1507.	3-fluoropropilo	3-(piperidin-1-il)-fenilo
1508.	3-fluoropropilo	3-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1509.	3-fluoropropilo	3-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1510.	3-fluoropropilo	3-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1511.	3-fluoropropilo	3-(2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
1512.	3-fluoropropilo	3-((S)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
1513.	3-fluoropropilo	3-((R)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
1514.	3-fluoropropilo	3-(2,2-difluoropiperidin-1-il)-fenilo
1515.	3-fluoropropilo	3-(piperazin-1-il)-fenilo
1516.	3-fluoropropilo	3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
1517.	3-fluoropropilo	3-(morfolin-4-il)-fenilo
1518.	3-fluoropropilo	3-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
1519.	3-fluoropropilo	5-(morfolin-4-il)-2-metoxifenilo
1520.	3-fluoropropilo	3-(morfolin-4-il)-4-metoxifenilo
1521.	3-fluoropropilo	5-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo
1522.	3-fluoropropilo	3-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo
1523.	3-fluoropropilo	3-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
1524.	3-fluoropropilo	3-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1525.	3-fluoropropilo	3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1526.	3-fluoropropilo	3-(pirrol-1-il)-fenilo
1527.	3-fluoropropilo	3-(pirrol-2-il)-fenilo
1528.	3-fluoropropilo	3-(pirrol-3-il)-fenilo
1529.	3-fluoropropilo	3-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
1530.	3-fluoropropilo	3-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
1531.	3-fluoropropilo	3-(furan-2-il)-fenilo
1532.	3-fluoropropilo	3-(furan-3-il)–fenilo
1533.	3-fluoropropilo	3-(tiofen-2-il)–fenilo
1534.	3-fluoropropilo	3-(tiofen-3-il)–fenilo

Nro.	R^1	Ar
1535.	3-fluoropropilo	3-(5-propiltien-2-il)–fenilo
1536.	3-fluoropropilo	3-(pirazol-1-il)–fenilo
1537.	3-fluoropropilo	3-(pirazol-3-il)–fenilo
1538.	3-fluoropropilo	3-(pirazol-4-il)–fenilo
1539.	3-fluoropropilo	3-(4-fluoropirazol-1-il)-fenilo
1540.	3-fluoropropilo	3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1541.	3-fluoropropilo	3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1542.	3-fluoropropilo	3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
1543.	3-fluoropropilo	3-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
1544.	3-fluoropropilo	3-(imidazol-1-il)-fenilo
1545.	3-fluoropropilo	3-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
1546.	3-fluoropropilo	3-(oxazol-2-il)-fenilo
1547.	3-fluoropropilo	3-(oxazol-4-il)-fenilo
1548.	3-fluoropropilo	3-(oxazol-5-il)-fenilo
1549.	3-fluoropropilo	3-(isoxazol-3-il)-fenilo
1550.	3-fluoropropilo	3-(isoxazol-4-il)-fenilo
1551.	3-fluoropropilo	3-(isoxazol-5-il)-fenilo
1552.	3-fluoropropilo	3-(tiazol-2-il)-fenilo
1553.	3-fluoropropilo	3-(tiazol-4-il)-fenilo
1554.	3-fluoropropilo	3-(tiazol-5-il)-fenilo
1555.	3-fluoropropilo	3-(2-metiltiazol-4-il)-fenilo
1556.	3-fluoropropilo	3-(2-metiltiazol-5-il)-fenilo
1557.	3-fluoropropilo	3-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
1558.	3-fluoropropilo	3-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1559.	3-fluoropropilo	3-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
1560.	3-fluoropropilo	3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1561.	3-fluoropropilo	3-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
1562.	3-fluoropropilo	3-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1563.	3-fluoropropilo	3-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1564.	3-fluoropropilo	3-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1565.	3-fluoropropilo	3-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1566.	3-fluoropropilo	3-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1567.	3-fluoropropilo	3-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1568.	3-fluoropropilo	3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1569.	3-fluoropropilo	3-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1570.	3-fluoropropilo	3-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
1571.	3-fluoropropilo	3-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1572.	3-fluoropropilo	3-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
1573.	3-fluoropropilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1574.	3-fluoropropilo	3-(tetrazol-1-il)-fenilo
1575.	3-fluoropropilo	3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
1576.	3-fluoropropilo	3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1577.	3-fluoropropilo	3-furazan-3-ilo-fenilo
1578.	3-fluoropropilo	3-(pirid-2-il)-fenilo
1579.	3-fluoropropilo	3-(pirid-3-il)-fenilo
1580.	3-fluoropropilo	3-(pirid-4-il)-fenilo
1581.	3-fluoropropilo	3-(pirimidin-2-il)-fenilo
1582.	3-fluoropropilo	3-(2-metilpirimidin-4-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1583.	3-fluoropropilo	3-(pirimidin-4-il)-fenilo
1584.	3-fluoropropilo	3-(pirimidin-5-il)-fenilo
1585.	3-fluoropropilo	5-bromopiridin-3-ilo
1586.	3-fluoropropilo	3-bromo-2-cloropiridin-5-ilo
1587.	3-fluoropropilo	4-metilpiridin-2-ilo
1588.	3-fluoropropilo	6-metilpiridin-2-ilo
1589.	3-fluoropropilo	4-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
1590.	3-fluoropropilo	6-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
1591.	3-fluoropropilo	5-(trifluorometil)-piridin-3-ilo
1592.	3-fluoropropilo	5-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilo
1593.	3-fluoropropilo	3-(pirrolidin-1-il)-2-cloropiridin-5-ilo
1594.	3-fluoropropilo	3-(morfolin-4-il)-2-cloropiridin-5-ilo
1595.	3-fluoropropilo	2-(morfolin-4-il)-piridin-5-ilo
1596.	3-fluoropropilo	2-fenoxipiridin-5-ilo
1597.	3-fluoropropilo	2,3-diclorofenilo
1598.	3-fluoropropilo	2,5-diclorofenilo
1599.	3-fluoropropilo	3,5-diclorofenilo
1600.	3-fluoropropilo	3-cloro-4-fluorofenilo
1601.	3-fluoropropilo	4-bromo-2,5-diclorofenilo
1602.	3-fluoropropilo	3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenilo
1603.	3-fluoropropilo	3,5-dibromo-4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1604.	3-fluoropropilo	2,5-dimetilfenilo
1605.	3-fluoropropilo	2,5-di-(trifluorometil)-fenilo
1606.	3-fluoropropilo	3,5-di-(trifluorometil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1607.	3-fluoropropilo	2,5-dimetoxifenilo
1608.	3-fluoropropilo	2-metoxi-5-metilfenilo
1609.	3-fluoropropilo	2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenilo
1610.	3-fluoropropilo	4-fluoro-3-(oxazol-4-il)-fenilo
1611.	3-fluoropropilo	tien-2-ilo
1612.	3-fluoropropilo	tien-3-ilo
1613.	3-fluoropropilo	3-clorotien-2-ilo
1614.	3-fluoropropilo	4-clorotien-2-ilo
1615.	3-fluoropropilo	5-clorotien-2-ilo
1616.	3-fluoropropilo	3-bromotien-2-ilo
1617.	3-fluoropropilo	4-bromotien-2-ilo
1618.	3-fluoropropilo	5-bromotien-2-ilo
1619.	3-fluoropropilo	4,5-diclorotien-2-ilo
1620.	3-fluoropropilo	4,5-dibromotien-2-ilo
1621.	3-fluoropropilo	4-bromo-5-clorotien-2-ilo
1622.	3-fluoropropilo	3-bromo-5-clorotien-2-ilo
1623.	3-fluoropropilo	5-metiltien-2-ilo
1624.	3-fluoropropilo	5-etiltien-2-ilo
1625.	3-fluoropropilo	5-propiltien-2-ilo
1626.	3-fluoropropilo	5-trifluorometiltien-2-ilo
1627.	3-fluoropropilo	5-feniltien-2-ilo
1628.	3-fluoropropilo	5-(pirid-2-il)-tien-2-ilo
1629.	3-fluoropropilo	5-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo
1630.	3-fluoropropilo	4-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
1631.	3-fluoropropilo	5-(pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo
1632.	3-fluoropropilo	5-(3-cloro-5-trifluoro-pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo
1633.	3-fluoropropilo	5-(benzoilaminometil)-tien-2-ilo
1634.	3-fluoropropilo	5-((4-clorobenzoil)aminometil)-tien-2-ilo
1635.	3-fluoropropilo	5-(acetilaminometil)-tien-2-ilo
1636.	3-fluoropropilo	5-(pirazol-1-il)-tien-2-ilo
1637.	3-fluoropropilo	5-(pirazol-3-il)-tien-2-ilo
1638.	3-fluoropropilo	5-(pirazol-4-il)-tien-2-ilo
1639.	3-fluoropropilo	5-(pirazol-5-il)-tien-2-ilo
1640.	3-fluoropropilo	5-(4-fluoropirazol-1-il)-tien-2-ilo
1641.	3-fluoropropilo	5-(1-metil-5-trifluorometil-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
1642.	3-fluoropropilo	5-(1-metil-3-trifluorometil-(1H)-pirazol-5-il)-tien-2-ilo
1643.	3-fluoropropilo	5-(4-carboxi-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
1644.	3-fluoropropilo	5-(4-aminometil-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
1645.	3-fluoropropilo	5-(isoxazol-3-il)-tien-2-ilo
1646.	3-fluoropropilo	5-(isoxazol-4-il)-tien-2-ilo
1647.	3-fluoropropilo	5-(isoxazol-5-il)-tien-2-ilo
1648.	3-fluoropropilo	5-(5-trifluorometilisoxazol-3-il)-tien-2-ilo
1649.	3-fluoropropilo	5-(oxazol-2-il)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
1650.	3-fluoropropilo	5-(oxazol-4-il)-tien-2-ilo
1651.	3-fluoropropilo	5-(oxazol-5-il)-tien-2-ilo
1652.	3-fluoropropilo	5-(2-metiloxazol-4-il)-tien-2-ilo
1653.	3-fluoropropilo	5-(2-metiloxazol-5-il)-tien-2-ilo
1654.	3-fluoropropilo	5-(isotiazol-3-il)-tien-2-ilo
1655.	3-fluoropropilo	5-(isotiazol-4-il)-tien-2-ilo
1656.	3-fluoropropilo	5-(isotiazol-5-il)-tien-2-ilo
1657.	3-fluoropropilo	5-(5-trifluorometilisotiazol-3-il)-tien-2-ilo
1658.	3-fluoropropilo	5-(tiazol-2-il)-tien-2-ilo
1659.	3-fluoropropilo	5-(tiazol-4-il)-tien-2-ilo
1660.	3-fluoropropilo	5-(tiazol-5-il)-tien-2-ilo
1661.	3-fluoropropilo	5-(2-metiltiazol-4-il)-tien-2-ilo
1662.	3-fluoropropilo	5-(2-metiltiazol-5-il)-tien-2-ilo
1663.	3-fluoropropilo	5-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-tien-2-ilo
1664.	3-fluoropropilo	5-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-tien-2-ilo
1665.	3-fluoropropilo	5-(pirimidin-2-il)-tien-2-ilo
1666.	3-fluoropropilo	5-(pirimidin-4-il)-tien-2-ilo
1667.	3-fluoropropilo	5-(pirimidin-5-il)-tien-2-ilo
1668.	3-fluoropropilo	5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-tien-2-ilo
1669.	3-fluoropropilo	5-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo
1670.	3-fluoropropilo	3-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo tien-2-ilo
1671.	3-fluoropropilo	5-((3-cloro-5-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-tien-2-ilo
1672.	3-fluoropropilo	5-[3-cloro-5-(trifluorometil)-pirid-2-ilsulfonil]-

Nro.	R^1	Ar
		tien-2-ilo
1673.	3-fluoropropilo	2-clorotien-3-ilo
1674.	3-fluoropropilo	4-clorotien-3-ilo
1675.	3-fluoropropilo	5-clorotien-3-ilo
1676.	3-fluoropropilo	2-bromotien-3-ilo
1677.	3-fluoropropilo	4-bromotien-3-ilo
1678.	3-fluoropropilo	5-bromotien-3-ilo
1679.	3-fluoropropilo	2,5-diclorotien-3-ilo
1680.	3-fluoropropilo	2,5-dibromotien-3-ilo
1681.	3-fluoropropilo	2,4,5-triclorotien-3-ilo
1682.	3-fluoropropilo	4-bromo-2,5-diclorotien-3-ilo
1683.	3-fluoropropilo	2-cloro-5-metilsulfoniltien-3-ilo
1684.	3-fluoropropilo	2,5-dimetiltien-3-ilo
1685.	3-fluoropropilo	4-hidroxitien-3-ilo
1686.	3-fluoropropilo	2-feniltien-3-ilo
1687.	3-fluoropropilo	4-fenil-5-(trofluorometil)-tien-3-ilo
1688.	3-fluoropropilo	2-metoxicarbonil-4-fenil-5-(trifluorometil)-tien-3-ilo
1689.	3-fluoropropilo	benzo[b]tiofen-2-ilo
1690.	3-fluoropropilo	benzo[b]tiofen-3-ilo
1691.	3-fluoropropilo	3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
1692.	3-fluoropropilo	5-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
1693.	3-fluoropropilo	5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
1694.	3-fluoropropilo	5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
1695.	3-fluoropropilo	5-bromo-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
1696.	2-fluoroetilo	3-metilfenilo
1697.	2-fluoroetilo	3-etilfenilo
1698.	2-fluoroetilo	3-propilfenilo
1699.	2-fluoroetilo	3-isopropilfenilo
1700.	2-fluoroetilo	3-sec-butilfenilo
1701.	2-fluoroetilo	3-ter-butilfenilo
1702.	2-fluoroetilo	3-isobutilfenilo
1703.	2-fluoroetilo	3-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
1704.	2-fluoroetilo	3-vinilfenilo
1705.	2-fluoroetilo	3-isopropenilfenilo
1706.	2-fluoroetilo	3-fluorofenilo
1707.	2-fluoroetilo	3-clorofenilo
1708.	2-fluoroetilo	3-bromofenilo
1709.	2-fluoroetilo	3-iodofenilo
1710.	2-fluoroetilo	3-(fluorometil)fenilo
1711.	2-fluoroetilo	3-(difluorometil)fenilo
1712.	2-fluoroetilo	3-(trifluorometil)fenilo
1713.	2-fluoroetilo	3,5-bis(trifluorometil)fenilo
1714.	2-fluoroetilo	3-(1-fluoroetil)-fenilo
1715.	2-fluoroetilo	3-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
1716.	2-fluoroetilo	3-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
1717.	2-fluoroetilo	3-(2-fluoroetil)-fenilo
1718.	2-fluoroetilo	3-(1,1-difluoroetil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1719.	2-fluoroetilo	3-(2,2-difluoroetil)-fenilo
1720.	2-fluoroetilo	3-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
1721.	2-fluoroetilo	3-(3-fluoropropil)-fenilo
1722.	2-fluoroetilo	3-(2-fluoropropil)-fenilo
1723.	2-fluoroetilo	3-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
1724.	2-fluoroetilo	3-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
1725.	2-fluoroetilo	3-(3,3-difluoropropil)-fenilo
1726.	2-fluoroetilo	3-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
1727.	2-fluoroetilo	3-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1728.	2-fluoroetilo	3-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1729.	2-fluoroetilo	3-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1730.	2-fluoroetilo	3-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
1731.	2-fluoroetilo	3-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1732.	2-fluoroetilo	3-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1733.	2-fluoroetilo	3-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
1734.	2-fluoroetilo	3-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1735.	2-fluoroetilo	3-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1736.	2-fluoroetilo	3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
1737.	2-fluoroetilo	3-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
1738.	2-fluoroetilo	3-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
1739.	2-fluoroetilo	3-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
1740.	2-fluoroetilo	3-metoxifenilo
1741.	2-fluoroetilo	3-etoxifenilo
1742.	2-fluoroetilo	3-propoxifenilo

Nro.	R^1	Ar
1743.	2-fluoroetilo	3-isopropoxifenilo
1744.	2-fluoroetilo	3-butoxifenilo
1745.	2-fluoroetilo	3-(fluorometoxi)-fenilo
1746.	2-fluoroetilo	3-(difluorometoxi)-fenilo
1747.	2-fluoroetilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
1748.	2-fluoroetilo	3-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1749.	2-fluoroetilo	3-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
1750.	2-fluoroetilo	3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
1751.	2-fluoroetilo	3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
1752.	2-fluoroetilo	3-ciclopropilfenilo
1753.	2-fluoroetilo	3-ciclobutilfenilo
1754.	2-fluoroetilo	3-ciclopentilfenilo
1755.	2-fluoroetilo	3-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
1756.	2-fluoroetilo	3,4-difluorofenilo
1757.	2-fluoroetilo	3-bromo-2-fluorofenilo
1758.	2-fluoroetilo	2-bromo-3-fluorofenilo
1759.	2-fluoroetilo	3-bromo-2,5-difluorofenilo
1760.	2-fluoroetilo	5-bromo-2,4-difluorofenilo
1761.	2-fluoroetilo	3-bromo-2,4-difluorofenilo
1762.	2-fluoroetilo	4-cloro-3-(trifluorometil)-fenilo
1763.	2-fluoroetilo	2-cloro-5-(trifluorometil)-fenilo
1764.	2-fluoroetilo	2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo
1765.	2-fluoroetilo	4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenilo
1766.	2-fluoroetilo	3-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1767.	2-fluoroetilo	4-bromo-3-(trifluorometil)-fenilo
1768.	2-fluoroetilo	3-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo
1769.	2-fluoroetilo	2-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo
1770.	2-fluoroetilo	5-bromo-2-metoxifenilo
1771.	2-fluoroetilo	3-bromo-4-metoxifenilo
1772.	2-fluoroetilo	2-fluoro-3-isopropilfenilo
1773.	2-fluoroetilo	4-fluoro-3-isopropilfenilo
1774.	2-fluoroetilo	3-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
1775.	2-fluoroetilo	3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
1776.	2-fluoroetilo	3-acetilfenilo
1777.	2-fluoroetilo	3-acetilaminofenilo
1778.	2-fluoroetilo	3-carboxifenilo
1779.	2-fluoroetilo	3-cianofenilo
1780.	2-fluoroetilo	3-nitrofenilo
1781.	2-fluoroetilo	3-hidroxifenilo
1782.	2-fluoroetilo	3-(O-bencil)-fenilo
1783.	2-fluoroetilo	3-(2-metoxietoxi)-fenilo
1784.	2-fluoroetilo	3-(CH_2-$N(CH_3)_2$)-fenilo
1785.	2-fluoroetilo	3-(NH-CO-NH_2)-fenilo
1786.	2-fluoroetilo	3-(metilsulfanil)-fenilo
1787.	2-fluoroetilo	3-(fluorometilsulfanil)-fenilo
1788.	2-fluoroetilo	3-(difluorometilsulfanil)-fenilo
1789.	2-fluoroetilo	3-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
1790.	2-fluoroetilo	3-(metilsulfonil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1791.	2-fluoroetilo	3-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
1792.	2-fluoroetilo	3-(metoxiamino)-fenilo
1793.	2-fluoroetilo	3-(etoxiamino)-fenilo
1794.	2-fluoroetilo	3-(N-metilaminooxi)-fenilo
1795.	2-fluoroetilo	3-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
1796.	2-fluoroetilo	3-(azetidin-1-il)-fenilo
1797.	2-fluoroetilo	3-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1798.	2-fluoroetilo	3-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1799.	2-fluoroetilo	3-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
1800.	2-fluoroetilo	3-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
1801.	2-fluoroetilo	3-(2,2-difluoroazetidin-1-il)-fenilo
1802.	2-fluoroetilo	3-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
1803.	2-fluoroetilo	3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo
1804.	2-fluoroetilo	3-(pirrolidin-1-il)-fenilo
1805.	2-fluoroetilo	3-(pirrolidin-2-il)-fenilo
1806.	2-fluoroetilo	3-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1807.	2-fluoroetilo	3-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
1808.	2-fluoroetilo	3-(pirrolidin-3-il)-fenilo
1809.	2-fluoroetilo	3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1810.	2-fluoroetilo	3-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
1811.	2-fluoroetilo	3-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
1812.	2-fluoroetilo	5-(pirrolidin-1-il)-2-metoxifenilo
1813.	2-fluoroetilo	3-(pirrolidin-1-il)-4-metoxifenilo
1814.	2-fluoroetilo	5-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo

Nro.	R^1	Ar
1815.	2-fluoroetilo	3-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo
1816.	2-fluoroetilo	3-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1817.	2-fluoroetilo	3-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1818.	2-fluoroetilo	3-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1819.	2-fluoroetilo	3-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1820.	2-fluoroetilo	3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1821.	2-fluoroetilo	3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1822.	2-fluoroetilo	3-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1823.	2-fluoroetilo	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
1824.	2-fluoroetilo	3-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1825.	2-fluoroetilo	3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1826.	2-fluoroetilo	3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1827.	2-fluoroetilo	3-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1828.	2-fluoroetilo	3-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1829.	2-fluoroetilo	3-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
1830.	2-fluoroetilo	3-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1831.	2-fluoroetilo	3-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1832.	2-fluoroetilo	3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
1833.	2-fluoroetilo	3-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1834.	2-fluoroetilo	3-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1835.	2-fluoroetilo	3-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
1836.	2-fluoroetilo	3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1837.	2-fluoroetilo	3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
1838.	2-fluoroetilo	3-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1839.	2-fluoroetilo	3-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1840.	2-fluoroetilo	3-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1841.	2-fluoroetilo	3-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1842.	2-fluoroetilo	3-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1843.	2-fluoroetilo	3-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
1844.	2-fluoroetilo	3-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
1845.	2-fluoroetilo	3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
1846.	2-fluoroetilo	3-(piperidin-1-il)-fenilo
1847.	2-fluoroetilo	3-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1848.	2-fluoroetilo	3-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1849.	2-fluoroetilo	3-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
1850.	2-fluoroetilo	3-(2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
1851.	2-fluoroetilo	3-((S)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
1852.	2-fluoroetilo	3-((R)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
1853.	2-fluoroetilo	3-(2,2-difluoropiperidin-1-il)-fenilo
1854.	2-fluoroetilo	3-(piperazin-1-il)-fenilo
1855.	2-fluoroetilo	3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
1856.	2-fluoroetilo	3-(morfolin-4-il)-fenilo
1857.	2-fluoroetilo	3-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
1858.	2-fluoroetilo	5-(morfolin-4-il)-2-metoxifenilo
1859.	2-fluoroetilo	3-(morfolin-4-il)-4-metoxifenilo
1860.	2-fluoroetilo	5-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo
1861.	2-fluoroetilo	3-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo
1862.	2-fluoroetilo	3-(tiomorfolin-4-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1863.	2-fluoroetilo	3-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1864.	2-fluoroetilo	3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
1865.	2-fluoroetilo	3-(pirrol-1-il)-fenilo
1866.	2-fluoroetilo	3-(pirrol-2-il)-fenilo
1867.	2-fluoroetilo	3-(pirrol-3-il)-fenilo
1868.	2-fluoroetilo	3-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
1869.	2-fluoroetilo	3-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
1870.	2-fluoroetilo	3-(furan-2-il)-fenilo
1871.	2-fluoroetilo	3-(furan-3-il)–fenilo
1872.	2-fluoroetilo	3-(tiofen-2-il)–fenilo
1873.	2-fluoroetilo	3-(tiofen-3-il)–fenilo
1874.	2-fluoroetilo	3-(5-propiltien-2-il)–fenilo
1875.	2-fluoroetilo	3-(pirazol-1-il)–fenilo
1876.	2-fluoroetilo	3-(pirazol-3-il)–fenilo
1877.	2-fluoroetilo	3-(pirazol-4-il)–fenilo
1878.	2-fluoroetilo	3-(4-fluoropirazol-1-il)-fenilo
1879.	2-fluoroetilo	3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1880.	2-fluoroetilo	3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
1881.	2-fluoroetilo	3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
1882.	2-fluoroetilo	3-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
1883.	2-fluoroetilo	3-(imidazol-1-il)-fenilo
1884.	2-fluoroetilo	3-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
1885.	2-fluoroetilo	3-(oxazol-2-il)-fenilo
1886.	2-fluoroetilo	3-(oxazol-4-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1887.	2-fluoroetilo	3-(oxazol-5-il)-fenilo
1888.	2-fluoroetilo	3-(isoxazol-3-il)-fenilo
1889.	2-fluoroetilo	3-(isoxazol-4-il)-fenilo
1890.	2-fluoroetilo	3-(isoxazol-5-il)-fenilo
1891.	2-fluoroetilo	3-(tiazol-2-il)-fenilo
1892.	2-fluoroetilo	3-(tiazol-4-il)-fenilo
1893.	2-fluoroetilo	3-(tiazol-5-il)-fenilo
1894.	2-fluoroetilo	3-(2-metiltiazol-4-il)-fenilo
1895.	2-fluoroetilo	3-(2-metiltiazol-5-il)-fenilo
1896.	2-fluoroetilo	3-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
1897.	2-fluoroetilo	3-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
1898.	2-fluoroetilo	3-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
1899.	2-fluoroetilo	3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1900.	2-fluoroetilo	3-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
1901.	2-fluoroetilo	3-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1902.	2-fluoroetilo	3-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
1903.	2-fluoroetilo	3-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
1904.	2-fluoroetilo	3-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1905.	2-fluoroetilo	3-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
1906.	2-fluoroetilo	3-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1907.	2-fluoroetilo	3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
1908.	2-fluoroetilo	3-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
1909.	2-fluoroetilo	3-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
1910.	2-fluoroetilo	3-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
1911.	2-fluoroetilo	3-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
1912.	2-fluoroetilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1913.	2-fluoroetilo	3-(tetrazol-1-il)-fenilo
1914.	2-fluoroetilo	3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
1915.	2-fluoroetilo	3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
1916.	2-fluoroetilo	3-furazan-3-ilo-fenilo
1917.	2-fluoroetilo	3-(pirid-2-il)-fenilo
1918.	2-fluoroetilo	3-(pirid-3-il)-fenilo
1919.	2-fluoroetilo	3-(pirid-4-il)-fenilo
1920.	2-fluoroetilo	3-(pirimidin-2-il)-fenilo
1921.	2-fluoroetilo	3-(2-metilpirimidin-4-il)-fenilo
1922.	2-fluoroetilo	3-(pirimidin-4-il)-fenilo
1923.	2-fluoroetilo	3-(pirimidin-5-il)-fenilo
1924.	2-fluoroetilo	5-bromopiridin-3-ilo
1925.	2-fluoroetilo	3-bromo-2-cloropiridin-5-ilo
1926.	2-fluoroetilo	4-metilpiridin-2-ilo
1927.	2-fluoroetilo	6-metilpiridin-2-ilo
1928.	2-fluoroetilo	4-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
1929.	2-fluoroetilo	6-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
1930.	2-fluoroetilo	5-(trifluorometil)-piridin-3-ilo
1931.	2-fluoroetilo	5-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilo
1932.	2-fluoroetilo	3-(pirrolidin-1-il)-2-cloropiridin-5-ilo
1933.	2-fluoroetilo	3-(morfolin-4-il)-2-cloropiridin-5-ilo
1934.	2-fluoroetilo	2-(morfolin-4-il)-piridin-5-ilo

Nro.	R^1	Ar
1935.	2-fluoroetilo	2-fenoxipiridin-5-ilo
1936.	2-fluoroetilo	2,3-diclorofenilo
1937.	2-fluoroetilo	2,5-diclorofenilo
1938.	2-fluoroetilo	3,5-diclorofenilo
1939.	2-fluoroetilo	3-cloro-4-fluorofenilo
1940.	2-fluoroetilo	4-bromo-2,5-diclorofenilo
1941.	2-fluoroetilo	3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenilo
1942.	2-fluoroetilo	3,5-dibromo-4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
1943.	2-fluoroetilo	2,5-dimetilfenilo
1944.	2-fluoroetilo	2,5-di-(trifluorometil)-fenilo
1945.	2-fluoroetilo	3,5-di-(trifluorometil)-fenilo
1946.	2-fluoroetilo	2,5-dimetoxifenilo
1947.	2-fluoroetilo	2-metoxi-5-metilfenilo
1948.	2-fluoroetilo	2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenilo
1949.	2-fluoroetilo	4-fluoro-3-(oxazol-4-il)-fenilo
1950.	2-fluoroetilo	tien-2-ilo
1951.	2-fluoroetilo	tien-3-ilo
1952.	2-fluoroetilo	3-clorotien-2-ilo
1953.	2-fluoroetilo	4-clorotien-2-ilo
1954.	2-fluoroetilo	5-clorotien-2-ilo
1955.	2-fluoroetilo	3-bromotien-2-ilo
1956.	2-fluoroetilo	4-bromotien-2-ilo
1957.	2-fluoroetilo	5-bromotien-2-ilo
1958.	2-fluoroetilo	4,5-diclorotien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
1959.	2-fluoroetilo	4,5-dibromotien-2-ilo
1960.	2-fluoroetilo	4-bromo-5-clorotien-2-ilo
1961.	2-fluoroetilo	3-bromo-5-clorotien-2-ilo
1962.	2-fluoroetilo	5-metiltien-2-ilo
1963.	2-fluoroetilo	5-etiltien-2-ilo
1964.	2-fluoroetilo	5-propiltien-2-ilo
1965.	2-fluoroetilo	5-trifluorometiltien-2-ilo
1966.	2-fluoroetilo	5-feniltien-2-ilo
1967.	2-fluoroetilo	5-(pirid-2-il)-tien-2-ilo
1968.	2-fluoroetilo	5-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo
1969.	2-fluoroetilo	4-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo
1970.	2-fluoroetilo	5-(pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo
1971.	2-fluoroetilo	5-(3-cloro-5-trifluoro-pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo
1972.	2-fluoroetilo	5-(benzoilaminometil)-tien-2-ilo
1973.	2-fluoroetilo	5-((4-clorobenzoil)aminometil)-tien-2-ilo
1974.	2-fluoroetilo	5-(acetilaminometil)-tien-2-ilo
1975.	2-fluoroetilo	5-(pirazol-1-il)-tien-2-ilo
1976.	2-fluoroetilo	5-(pirazol-3-il)-tien-2-ilo
1977.	2-fluoroetilo	5-(pirazol-4-il)-tien-2-ilo
1978.	2-fluoroetilo	5-(pirazol-5-il)-tien-2-ilo
1979.	2-fluoroetilo	5-(4-fluoropirazol-1-il)-tien-2-ilo
1980.	2-fluoroetilo	5-(1-metil-5-trifluorometil-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
1981.	2-fluoroetilo	5-(1-metil-3-trifluorometil-(1H)-pirazol-5-il)-tien-2-ilo
1982.	2-fluoroetilo	5-(4-carboxi-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
1983.	2-fluoroetilo	5-(4-aminometil-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
1984.	2-fluoroetilo	5-(isoxazol-3-il)-tien-2-ilo
1985.	2-fluoroetilo	5-(isoxazol-4-il)-tien-2-ilo
1986.	2-fluoroetilo	5-(isoxazol-5-il)-tien-2-ilo
1987.	2-fluoroetilo	5-(5-trifluorometilisoxazol-3-il)-tien-2-ilo
1988.	2-fluoroetilo	5-(oxazol-2-il)-tien-2-ilo
1989.	2-fluoroetilo	5-(oxazol-4-il)-tien-2-ilo
1990.	2-fluoroetilo	5-(oxazol-5-il)-tien-2-ilo
1991.	2-fluoroetilo	5-(2-metiloxazol-4-il)-tien-2-ilo
1992.	2-fluoroetilo	5-(2-metiloxazol-5-il)-tien-2-ilo
1993.	2-fluoroetilo	5-(isotiazol-3-il)-tien-2-ilo
1994.	2-fluoroetilo	5-(isotiazol-4-il)-tien-2-ilo
1995.	2-fluoroetilo	5-(isotiazol-5-il)-tien-2-ilo
1996.	2-fluoroetilo	5-(5-trifluorometilisotiazol-3-il)-tien-2-ilo
1997.	2-fluoroetilo	5-(tiazol-2-il)-tien-2-ilo
1998.	2-fluoroetilo	5-(tiazol-4-il)-tien-2-ilo
1999.	2-fluoroetilo	5-(tiazol-5-il)-tien-2-ilo
2000.	2-fluoroetilo	5-(2-metiltiazol-4-il)-tien-2-ilo
2001.	2-fluoroetilo	5-(2-metiltiazol-5-il)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
2002.	2-fluoroetilo	5-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-tien-2-ilo
2003.	2-fluoroetilo	5-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-tien-2-ilo
2004.	2-fluoroetilo	5-(pirimidin-2-il)-tien-2-ilo
2005.	2-fluoroetilo	5-(pirimidin-4-il)-tien-2-ilo
2006.	2-fluoroetilo	5-(pirimidin-5-il)-tien-2-ilo
2007.	2-fluoroetilo	5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-tien-2-ilo
2008.	2-fluoroetilo	5-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo
2009.	2-fluoroetilo	3-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo tien-2-ilo
2010.	2-fluoroetilo	5-((3-cloro-5-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-tien-2-ilo
2011.	2-fluoroetilo	5-[3-cloro-5-(trifluorometil)-pirid-2-ilsulfonil]-tien-2-ilo
2012.	2-fluoroetilo	2-clorotien-3-ilo
2013.	2-fluoroetilo	4-clorotien-3-ilo
2014.	2-fluoroetilo	5-clorotien-3-ilo
2015.	2-fluoroetilo	2-bromotien-3-ilo
2016.	2-fluoroetilo	4-bromotien-3-ilo
2017.	2-fluoroetilo	5-bromotien-3-ilo
2018.	2-fluoroetilo	2,5-diclorotien-3-ilo
2019.	2-fluoroetilo	2,5-dibromotien-3-ilo
2020.	2-fluoroetilo	2,4,5-triclorotien-3-ilo
2021.	2-fluoroetilo	4-bromo-2,5-diclorotien-3-ilo
2022.	2-fluoroetilo	2-cloro-5-metilsulfoniltien-3-ilo
2023.	2-fluoroetilo	2,5-dimetiltien-3-ilo

Nro.	R^1	Ar
2024.	2-fluoroetilo	4-hidroxitien-3-ilo
2025.	2-fluoroetilo	2-feniltien-3-ilo
2026.	2-fluoroetilo	4-fenil-5-(trofluorometil)-tien-3-ilo
2027.	2-fluoroetilo	2-metoxicarbonil-4-fenil-5-(trifluorometil)-tien-3-ilo
2028.	2-fluoroetilo	benzo[b]tiofen-2-ilo
2029.	2-fluoroetilo	benzo[b]tiofen-3-ilo
2030.	2-fluoroetilo	3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
2031.	2-fluoroetilo	5-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
2032.	2-fluoroetilo	5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
2033.	2-fluoroetilo	5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
2034.	2-fluoroetilo	5-bromo-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
2035.	ciclopropilmetilo	3-metilfenilo
2036.	ciclopropilmetilo	3-etilfenilo
2037.	ciclopropilmetilo	3-propilfenilo
2038.	ciclopropilmetilo	3-isopropilfenilo
2039.	ciclopropilmetilo	3-sec-butilfenilo
2040.	ciclopropilmetilo	3-ter-butilfenilo
2041.	ciclopropilmetilo	3-isobutilfenilo
2042.	ciclopropilmetilo	3-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
2043.	ciclopropilmetilo	3-vinilfenilo
2044.	ciclopropilmetilo	3-isopropenilfenilo
2045.	ciclopropilmetilo	3-fluorofenilo
2046.	ciclopropilmetilo	3-clorofenilo

Nro.	R^1	Ar
2047.	ciclopropilmetilo	3-bromofenilo
2048.	ciclopropilmetilo	3-iodofenilo
2049.	ciclopropilmetilo	3-(fluorometil)fenilo
2050.	ciclopropilmetilo	3-(difluorometil)fenilo
2051.	ciclopropilmetilo	3-(trifluorometil)fenilo
2052.	ciclopropilmetilo	3,5-bis(trifluorometil)fenilo
2053.	ciclopropilmetilo	3-(1-fluoroetil)-fenilo
2054.	ciclopropilmetilo	3-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
2055.	ciclopropilmetilo	3-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
2056.	ciclopropilmetilo	3-(2-fluoroetil)-fenilo
2057.	ciclopropilmetilo	3-(1,1-difluoroetil)-fenilo
2058.	ciclopropilmetilo	3-(2,2-difluoroetil)-fenilo
2059.	ciclopropilmetilo	3-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
2060.	ciclopropilmetilo	3-(3-fluoropropil)-fenilo
2061.	ciclopropilmetilo	3-(2-fluoropropil)-fenilo
2062.	ciclopropilmetilo	3-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
2063.	ciclopropilmetilo	3-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
2064.	ciclopropilmetilo	3-(3,3-difluoropropil)-fenilo
2065.	ciclopropilmetilo	3-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
2066.	ciclopropilmetilo	3-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
2067.	ciclopropilmetilo	3-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
2068.	ciclopropilmetilo	3-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
2069.	ciclopropilmetilo	3-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
2070.	ciclopropilmetilo	3-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2071.	ciclopropilmetilo	3-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
2072.	ciclopropilmetilo	3-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
2073.	ciclopropilmetilo	3-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
2074.	ciclopropilmetilo	3-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
2075.	ciclopropilmetilo	3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
2076.	ciclopropilmetilo	3-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
2077.	ciclopropilmetilo	3-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
2078.	ciclopropilmetilo	3-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
2079.	ciclopropilmetilo	3-metoxifenilo
2080.	ciclopropilmetilo	3-etoxifenilo
2081.	ciclopropilmetilo	3-propoxifenilo
2082.	ciclopropilmetilo	3-isopropoxifenilo
2083.	ciclopropilmetilo	3-butoxifenilo
2084.	ciclopropilmetilo	3-(fluorometoxi)-fenilo
2085.	ciclopropilmetilo	3-(difluorometoxi)-fenilo
2086.	ciclopropilmetilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
2087.	ciclopropilmetilo	3-(2-fluoroetoxi)-fenilo
2088.	ciclopropilmetilo	3-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
2089.	ciclopropilmetilo	3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
2090.	ciclopropilmetilo	3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
2091.	ciclopropilmetilo	3-ciclopropilfenilo
2092.	ciclopropilmetilo	3-ciclobutilfenilo
2093.	ciclopropilmetilo	3-ciclopentilfenilo
2094.	ciclopropilmetilo	3-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2095.	ciclopropilmetilo	3,4-difluorofenilo
2096.	ciclopropilmetilo	3-bromo-2-fluorofenilo
2097.	ciclopropilmetilo	2-bromo-3-fluorofenilo
2098.	ciclopropilmetilo	3-bromo-2,5-difluorofenilo
2099.	ciclopropilmetilo	5-bromo-2,4-difluorofenilo
2100.	ciclopropilmetilo	3-bromo-2,4-difluorofenilo
2101.	ciclopropilmetilo	4-cloro-3-(trifluorometil)-fenilo
2102.	ciclopropilmetilo	2-cloro-5-(trifluorometil)-fenilo
2103.	ciclopropilmetilo	2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo
2104.	ciclopropilmetilo	4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenilo
2105.	ciclopropilmetilo	3-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo
2106.	ciclopropilmetilo	4-bromo-3-(trifluorometil)-fenilo
2107.	ciclopropilmetilo	3-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo
2108.	ciclopropilmetilo	2-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo
2109.	ciclopropilmetilo	5-bromo-2-metoxifenilo
2110.	ciclopropilmetilo	3-bromo-4-metoxifenilo
2111.	ciclopropilmetilo	2-fluoro-3-isopropilfenilo
2112.	ciclopropilmetilo	4-fluoro-3-isopropilfenilo
2113.	ciclopropilmetilo	3-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
2114.	ciclopropilmetilo	3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
2115.	ciclopropilmetilo	3-acetilfenilo
2116.	ciclopropilmetilo	3-acetilaminofenilo
2117.	ciclopropilmetilo	3-carboxifenilo
2118.	ciclopropilmetilo	3-cianofenilo

Nro.	R^1	Ar
2119.	ciclopropilmetilo	3-nitrofenilo
2120.	ciclopropilmetilo	3-hidroxifenilo
2121.	ciclopropilmetilo	3-(O-bencil)-fenilo
2122.	ciclopropilmetilo	3-(2-metoxietoxi)-fenilo
2123.	ciclopropilmetilo	3-(CH_2-$N(CH_3)_2$)-fenilo
2124.	ciclopropilmetilo	3-(NH-CO-NH_2)-fenilo
2125.	ciclopropilmetilo	3-(metilsulfanil)-fenilo
2126.	ciclopropilmetilo	3-(fluorometilsulfanil)-fenilo
2127.	ciclopropilmetilo	3-(difluorometilsulfanil)-fenilo
2128.	ciclopropilmetilo	3-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
2129.	ciclopropilmetilo	3-(metilsulfonil)-fenilo
2130.	ciclopropilmetilo	3-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
2131.	ciclopropilmetilo	3-(metoxiamino)-fenilo
2132.	ciclopropilmetilo	3-(etoxiamino)-fenilo
2133.	ciclopropilmetilo	3-(N-metilaminooxi)-fenilo
2134.	ciclopropilmetilo	3-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
2135.	ciclopropilmetilo	3-(azetidin-1-il)-fenilo
2136.	ciclopropilmetilo	3-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
2137.	ciclopropilmetilo	3-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
2138.	ciclopropilmetilo	3-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
2139.	ciclopropilmetilo	3-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
2140.	ciclopropilmetilo	3-(2,2-difluoroazetidin-1-il)-fenilo
2141.	ciclopropilmetilo	3-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
2142.	ciclopropilmetilo	3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2143.	ciclopropilmetilo	3-(pirrolidin-1-il)-fenilo
2144.	ciclopropilmetilo	3-(pirrolidin-2-il)-fenilo
2145.	ciclopropilmetilo	3-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
2146.	ciclopropilmetilo	3-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
2147.	ciclopropilmetilo	3-(pirrolidin-3-il)-fenilo
2148.	ciclopropilmetilo	3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
2149.	ciclopropilmetilo	3-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
2150.	ciclopropilmetilo	3-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
2151.	ciclopropilmetilo	5-(pirrolidin-1-il)-2-metoxifenilo
2152.	ciclopropilmetilo	3-(pirrolidin-1-il)-4-metoxifenilo
2153.	ciclopropilmetilo	5-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo
2154.	ciclopropilmetilo	3-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo
2155.	ciclopropilmetilo	3-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2156.	ciclopropilmetilo	3-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2157.	ciclopropilmetilo	3-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2158.	ciclopropilmetilo	3-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2159.	ciclopropilmetilo	3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2160.	ciclopropilmetilo	3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2161.	ciclopropilmetilo	3-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2162.	ciclopropilmetilo	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2163.	ciclopropilmetilo	3-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2164.	ciclopropilmetilo	3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2165.	ciclopropilmetilo	3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2166.	ciclopropilmetilo	3-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2167.	ciclopropilmetilo	3-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2168.	ciclopropilmetilo	3-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2169.	ciclopropilmetilo	3-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
2170.	ciclopropilmetilo	3-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
2171.	ciclopropilmetilo	3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
2172.	ciclopropilmetilo	3-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
2173.	ciclopropilmetilo	3-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
2174.	ciclopropilmetilo	3-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
2175.	ciclopropilmetilo	3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
2176.	ciclopropilmetilo	3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
2177.	ciclopropilmetilo	3-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2178.	ciclopropilmetilo	3-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2179.	ciclopropilmetilo	3-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2180.	ciclopropilmetilo	3-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2181.	ciclopropilmetilo	3-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2182.	ciclopropilmetilo	3-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2183.	ciclopropilmetilo	3-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
2184.	ciclopropilmetilo	3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
2185.	ciclopropilmetilo	3-(piperidin-1-il)-fenilo
2186.	ciclopropilmetilo	3-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
2187.	ciclopropilmetilo	3-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
2188.	ciclopropilmetilo	3-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
2189.	ciclopropilmetilo	3-(2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
2190.	ciclopropilmetilo	3-((S)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2191.	ciclopropilmetilo	3-((R)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
2192.	ciclopropilmetilo	3-(2,2-difluoropiperidin-1-il)-fenilo
2193.	ciclopropilmetilo	3-(piperazin-1-il)-fenilo
2194.	ciclopropilmetilo	3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
2195.	ciclopropilmetilo	3-(morfolin-4-il)-fenilo
2196.	ciclopropilmetilo	3-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
2197.	ciclopropilmetilo	5-(morfolin-4-il)-2-metoxifenilo
2198.	ciclopropilmetilo	3-(morfolin-4-il)-4-metoxifenilo
2199.	ciclopropilmetilo	5-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo
2200.	ciclopropilmetilo	3-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo
2201.	ciclopropilmetilo	3-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
2202.	ciclopropilmetilo	3-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
2203.	ciclopropilmetilo	3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
2204.	ciclopropilmetilo	3-(pirrol-1-il)-fenilo
2205.	ciclopropilmetilo	3-(pirrol-2-il)-fenilo
2206.	ciclopropilmetilo	3-(pirrol-3-il)-fenilo
2207.	ciclopropilmetilo	3-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
2208.	ciclopropilmetilo	3-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
2209.	ciclopropilmetilo	3-(furan-2-il)-fenilo
2210.	ciclopropilmetilo	3-(furan-3-il)–fenilo
2211.	ciclopropilmetilo	3-(tiofen-2-il)–fenilo
2212.	ciclopropilmetilo	3-(tiofen-3-il)–fenilo
2213.	ciclopropilmetilo	3-(5-propiltien-2-il)–fenilo
2214.	ciclopropilmetilo	3-(pirazol-1-il)–fenilo

Nro.	R^1	Ar
2215.	ciclopropilmetilo	3-(pirazol-3-il)–fenilo
2216.	ciclopropilmetilo	3-(pirazol-4-il)–fenilo
2217.	ciclopropilmetilo	3-(4-fluoropirazol-1-il)-fenilo
2218.	ciclopropilmetilo	3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
2219.	ciclopropilmetilo	3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
2220.	ciclopropilmetilo	3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
2221.	ciclopropilmetilo	3-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
2222.	ciclopropilmetilo	3-(imidazol-1-il)-fenilo
2223.	ciclopropilmetilo	3-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
2224.	ciclopropilmetilo	3-(oxazol-2-il)-fenilo
2225.	ciclopropilmetilo	3-(oxazol-4-il)-fenilo
2226.	ciclopropilmetilo	3-(oxazol-5-il)-fenilo
2227.	ciclopropilmetilo	3-(isoxazol-3-il)-fenilo
2228.	ciclopropilmetilo	3-(isoxazol-4-il)-fenilo
2229.	ciclopropilmetilo	3-(isoxazol-5-il)-fenilo
2230.	ciclopropilmetilo	3-(tiazol-2-il)-fenilo
2231.	ciclopropilmetilo	3-(tiazol-4-il)-fenilo
2232.	ciclopropilmetilo	3-(tiazol-5-il)-fenilo
2233.	ciclopropilmetilo	3-(2-metiltiazol-4-il)-fenilo
2234.	ciclopropilmetilo	3-(2-metiltiazol-5-il)-fenilo
2235.	ciclopropilmetilo	3-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
2236.	ciclopropilmetilo	3-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
2237.	ciclopropilmetilo	3-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
2238.	ciclopropilmetilo	3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2239.	ciclopropilmetilo	3-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
2240.	ciclopropilmetilo	3-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
2241.	ciclopropilmetilo	3-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
2242.	ciclopropilmetilo	3-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
2243.	ciclopropilmetilo	3-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
2244.	ciclopropilmetilo	3-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
2245.	ciclopropilmetilo	3-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
2246.	ciclopropilmetilo	3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
2247.	ciclopropilmetilo	3-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
2248.	ciclopropilmetilo	3-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
2249.	ciclopropilmetilo	3-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
2250.	ciclopropilmetilo	3-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
2251.	ciclopropilmetilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
2252.	ciclopropilmetilo	3-(tetrazol-1-il)-fenilo
2253.	ciclopropilmetilo	3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
2254.	ciclopropilmetilo	3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
2255.	ciclopropilmetilo	3-furazan-3-ilo-fenilo
2256.	ciclopropilmetilo	3-(pirid-2-il)-fenilo
2257.	ciclopropilmetilo	3-(pirid-3-il)-fenilo
2258.	ciclopropilmetilo	3-(pirid-4-il)-fenilo
2259.	ciclopropilmetilo	3-(pirimidin-2-il)-fenilo
2260.	ciclopropilmetilo	3-(2-metilpirimidin-4-il)-fenilo
2261.	ciclopropilmetilo	3-(pirimidin-4-il)-fenilo
2262.	ciclopropilmetilo	3-(pirimidin-5-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2263.	ciclopropilmetilo	5-bromopiridin-3-ilo
2264.	ciclopropilmetilo	3-bromo-2-cloropiridin-5-ilo
2265.	ciclopropilmetilo	4-metilpiridin-2-ilo
2266.	ciclopropilmetilo	6-metilpiridin-2-ilo
2267.	ciclopropilmetilo	4-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
2268.	ciclopropilmetilo	6-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
2269.	ciclopropilmetilo	5-(trifluorometil)-piridin-3-ilo
2270.	ciclopropilmetilo	5-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilo
2271.	ciclopropilmetilo	3-(pirrolidin-1-il)-2-cloropiridin-5-ilo
2272.	ciclopropilmetilo	3-(morfolin-4-il)-2-cloropiridin-5-ilo
2273.	ciclopropilmetilo	2-(morfolin-4-il)-piridin-5-ilo
2274.	ciclopropilmetilo	2-fenoxipiridin-5-ilo
2275.	ciclopropilmetilo	2,3-diclorofenilo
2276.	ciclopropilmetilo	2,5-diclorofenilo
2277.	ciclopropilmetilo	3,5-diclorofenilo
2278.	ciclopropilmetilo	3-cloro-4-fluorofenilo
2279.	ciclopropilmetilo	4-bromo-2,5-diclorofenilo
2280.	ciclopropilmetilo	3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenilo
2281.	ciclopropilmetilo	3,5-dibromo-4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
2282.	ciclopropilmetilo	2,5-dimetilfenilo
2283.	ciclopropilmetilo	2,5-di-(trifluorometil)-fenilo
2284.	ciclopropilmetilo	3,5-di-(trifluorometil)-fenilo
2285.	ciclopropilmetilo	2,5-dimetoxifenilo
2286.	ciclopropilmetilo	2-metoxi-5-metilfenilo

Nro.	R^1	Ar
2287.	ciclopropilmetilo	2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenilo
2288.	ciclopropilmetilo	4-fluoro-3-(oxazol-4-il)-fenilo
2289.	ciclopropilmetilo	tien-2-ilo
2290.	ciclopropilmetilo	tien-3-ilo
2291.	ciclopropilmetilo	3-clorotien-2-ilo
2292.	ciclopropilmetilo	4-clorotien-2-ilo
2293.	ciclopropilmetilo	5-clorotien-2-ilo
2294.	ciclopropilmetilo	3-bromotien-2-ilo
2295.	ciclopropilmetilo	4-bromotien-2-ilo
2296.	ciclopropilmetilo	5-bromotien-2-ilo
2297.	ciclopropilmetilo	4,5-diclorotien-2-ilo
2298.	ciclopropilmetilo	4,5-dibromotien-2-ilo
2299.	ciclopropilmetilo	4-bromo-5-clorotien-2-ilo
2300.	ciclopropilmetilo	3-bromo-5-clorotien-2-ilo
2301.	ciclopropilmetilo	5-metiltien-2-ilo
2302.	ciclopropilmetilo	5-etiltien-2-ilo
2303.	ciclopropilmetilo	5-propiltien-2-ilo
2304.	ciclopropilmetilo	5-trifluorometiltien-2-ilo
2305.	ciclopropilmetilo	5-feniltien-2-ilo
2306.	ciclopropilmetilo	5-(pirid-2-il)-tien-2-ilo
2307.	ciclopropilmetilo	5-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo
2308.	ciclopropilmetilo	4-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo
2309.	ciclopropilmetilo	5-(pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo
2310.	ciclopropilmetilo	5-(3-cloro-5-trifluoro-pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-

Nro.	R^1	Ar
		ilo
2311.	ciclopropilmetilo	5-(benzoilaminometil)-tien-2-ilo
2312.	ciclopropilmetilo	5-((4-clorobenzoil)aminometil)-tien-2-ilo
2313.	ciclopropilmetilo	5-(acetilaminometil)-tien-2-ilo
2314.	ciclopropilmetilo	5-(pirazol-1-il)-tien-2-ilo
2315.	ciclopropilmetilo	5-(pirazol-3-il)-tien-2-ilo
2316.	ciclopropilmetilo	5-(pirazol-4-il)-tien-2-ilo
2317.	ciclopropilmetilo	5-(pirazol-5-il)-tien-2-ilo
2318.	ciclopropilmetilo	5-(4-fluoropirazol-1-il)-tien-2-ilo
2319.	ciclopropilmetilo	5-(1-metil-5-trifluorometil-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
2320.	ciclopropilmetilo	5-(1-metil-3-trifluorometil-(1H)-pirazol-5-il)-tien-2-ilo
2321.	ciclopropilmetilo	5-(4-carboxi-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
2322.	ciclopropilmetilo	5-(4-aminometil-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
2323.	ciclopropilmetilo	5-(isoxazol-3-il)-tien-2-ilo
2324.	ciclopropilmetilo	5-(isoxazol-4-il)-tien-2-ilo
2325.	ciclopropilmetilo	5-(isoxazol-5-il)-tien-2-ilo
2326.	ciclopropilmetilo	5-(5-trifluorometilisoxazol-3-il)-tien-2-ilo
2327.	ciclopropilmetilo	5-(oxazol-2-il)-tien-2-ilo
2328.	ciclopropilmetilo	5-(oxazol-4-il)-tien-2-ilo
2329.	ciclopropilmetilo	5-(oxazol-5-il)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
2330.	ciclopropilmetilo	5-(2-metiloxazol-4-il)-tien-2-ilo
2331.	ciclopropilmetilo	5-(2-metiloxazol-5-il)-tien-2-ilo
2332.	ciclopropilmetilo	5-(isotiazol-3-il)-tien-2-ilo
2333.	ciclopropilmetilo	5-(isotiazol-4-il)-tien-2-ilo
2334.	ciclopropilmetilo	5-(isotiazol-5-il)-tien-2-ilo
2335.	ciclopropilmetilo	5-(5-trifluorometilisotiazol-3-il)-tien-2-ilo
2336.	ciclopropilmetilo	5-(tiazol-2-il)-tien-2-ilo
2337.	ciclopropilmetilo	5-(tiazol-4-il)-tien-2-ilo
2338.	ciclopropilmetilo	5-(tiazol-5-il)-tien-2-ilo
2339.	ciclopropilmetilo	5-(2-metiltiazol-4-il)-tien-2-ilo
2340.	ciclopropilmetilo	5-(2-metiltiazol-5-il)-tien-2-ilo
2341.	ciclopropilmetilo	5-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-tien-2-ilo
2342.	ciclopropilmetilo	5-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-tien-2-ilo
2343.	ciclopropilmetilo	5-(pirimidin-2-il)-tien-2-ilo
2344.	ciclopropilmetilo	5-(pirimidin-4-il)-tien-2-ilo
2345.	ciclopropilmetilo	5-(pirimidin-5-il)-tien-2-ilo
2346.	ciclopropilmetilo	5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-tien-2-ilo
2347.	ciclopropilmetilo	5-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo
2348.	ciclopropilmetilo	3-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo tien-2-ilo
2349.	ciclopropilmetilo	5-((3-cloro-5-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-tien-2-ilo
2350.	ciclopropilmetilo	5-[3-cloro-5-(trifluorometil)-pirid-2-ilsulfonil]-tien-2-ilo
2351.	ciclopropilmetilo	2-clorotien-3-ilo

Nro.	R^1	Ar
2352.	ciclopropilmetilo	4-clorotien-3-ilo
2353.	ciclopropilmetilo	5-clorotien-3-ilo
2354.	ciclopropilmetilo	2-bromotien-3-ilo
2355.	ciclopropilmetilo	4-bromotien-3-ilo
2356.	ciclopropilmetilo	5-bromotien-3-ilo
2357.	ciclopropilmetilo	2,5-diclorotien-3-ilo
2358.	ciclopropilmetilo	2,5-dibromotien-3-ilo
2359.	ciclopropilmetilo	2,4,5-triclorotien-3-ilo
2360.	ciclopropilmetilo	4-bromo-2,5-diclorotien-3-ilo
2361.	ciclopropilmetilo	2-cloro-5-metilsulfoniltien-3-ilo
2362.	ciclopropilmetilo	2,5-dimetiltien-3-ilo
2363.	ciclopropilmetilo	4-hidroxitien-3-ilo
2364.	ciclopropilmetilo	2-feniltien-3-ilo
2365.	ciclopropilmetilo	4-fenil-5-(trofluorometil)-tien-3-ilo
2366.	ciclopropilmetilo	2-metoxicarbonil-4-fenil-5-(trifluorometil)-tien-3-ilo
2367.	ciclopropilmetilo	benzo[b]tiofen-2-ilo
2368.	ciclopropilmetilo	benzo[b]tiofen-3-ilo
2369.	ciclopropilmetilo	3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
2370.	ciclopropilmetilo	5-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
2371.	ciclopropilmetilo	5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
2372.	ciclopropilmetilo	5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
2373.	ciclopropilmetilo	5-bromo-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
2374.	alilo	3-metilfenilo

Nro.	R^1	Ar
2375.	alilo	3-etilfenilo
2376.	alilo	3-propilfenilo
2377.	alilo	3-isopropilfenilo
2378.	alilo	3-sec-butilfenilo
2379.	alilo	3-ter-butilfenilo
2380.	alilo	3-isobutilfenilo
2381.	alilo	3-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
2382.	alilo	3-vinilfenilo
2383.	alilo	3-isopropenilfenilo
2384.	alilo	3-fluorofenilo
2385.	alilo	3-clorofenilo
2386.	alilo	3-bromofenilo
2387.	alilo	3-iodofenilo
2388.	alilo	3-(fluorometil)fenilo
2389.	alilo	3-(difluorometil)fenilo
2390.	alilo	3-(trifluorometil)fenilo
2391.	alilo	3,5-bis(trifluorometil)fenilo
2392.	alilo	3-(1-fluoroetil)-fenilo
2393.	alilo	3-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
2394.	alilo	3-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
2395.	alilo	3-(2-fluoroetil)-fenilo
2396.	alilo	3-(1,1-difluoroetil)-fenilo
2397.	alilo	3-(2,2-difluoroetil)-fenilo
2398.	alilo	3-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2399.	alilo	3-(3-fluoropropil)-fenilo
2400.	alilo	3-(2-fluoropropil)-fenilo
2401.	alilo	3-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
2402.	alilo	3-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
2403.	alilo	3-(3,3-difluoropropil)-fenilo
2404.	alilo	3-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
2405.	alilo	3-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
2406.	alilo	3-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
2407.	alilo	3-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
2408.	alilo	3-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
2409.	alilo	3-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
2410.	alilo	3-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
2411.	alilo	3-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
2412.	alilo	3-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
2413.	alilo	3-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
2414.	alilo	3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
2415.	alilo	3-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
2416.	alilo	3-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
2417.	alilo	3-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
2418.	alilo	3-metoxifenilo
2419.	alilo	3-etoxifenilo
2420.	alilo	3-propoxifenilo
2421.	alilo	3-isopropoxifenilo
2422.	alilo	3-butoxifenilo

Nro.	R^1	Ar
2423.	alilo	3-(fluorometoxi)-fenilo
2424.	alilo	3-(difluorometoxi)-fenilo
2425.	alilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
2426.	alilo	3-(2-fluoroetoxi)-fenilo
2427.	alilo	3-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
2428.	alilo	3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
2429.	alilo	3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
2430.	alilo	3-ciclopropilfenilo
2431.	alilo	3-ciclobutilfenilo
2432.	alilo	3-ciclopentilfenilo
2433.	alilo	3-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
2434.	alilo	3,4-difluorofenilo
2435.	alilo	3-bromo-2-fluorofenilo
2436.	alilo	2-bromo-3-fluorofenilo
2437.	alilo	3-bromo-2,5-difluorofenilo
2438.	alilo	5-bromo-2,4-difluorofenilo
2439.	alilo	3-bromo-2,4-difluorofenilo
2440.	alilo	4-cloro-3-(trifluorometil)-fenilo
2441.	alilo	2-cloro-5-(trifluorometil)-fenilo
2442.	alilo	2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo
2443.	alilo	4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenilo
2444.	alilo	3-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo
2445.	alilo	4-bromo-3-(trifluorometil)-fenilo
2446.	alilo	3-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2447.	alilo	2-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo
2448.	alilo	5-bromo-2-metoxifenilo
2449.	alilo	3-bromo-4-metoxifenilo
2450.	alilo	2-fluoro-3-isopropilfenilo
2451.	alilo	4-fluoro-3-isopropilfenilo
2452.	alilo	3-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
2453.	alilo	3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
2454.	alilo	3-acetilfenilo
2455.	alilo	3-acetilaminofenilo
2456.	alilo	3-carboxifenilo
2457.	alilo	3-cianofenilo
2458.	alilo	3-nitrofenilo
2459.	alilo	3-hidroxifenilo
2460.	alilo	3-(O-bencil)-fenilo
2461.	alilo	3-(2-metoxietoxi)-fenilo
2462.	alilo	3-(CH_2-N(CH_3)$_2$)-fenilo
2463.	alilo	3-(NH-CO-NH_2)-fenilo
2464.	alilo	3-(metilsulfanil)-fenilo
2465.	alilo	3-(fluorometilsulfanil)-fenilo
2466.	alilo	3-(difluorometilsulfanil)-fenilo
2467.	alilo	3-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
2468.	alilo	3-(metilsulfonil)-fenilo
2469.	alilo	3-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
2470.	alilo	3-(metoxiamino)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2471.	alilo	3-(etoxiamino)-fenilo
2472.	alilo	3-(N-metilaminooxi)-fenilo
2473.	alilo	3-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
2474.	alilo	3-(azetidin-1-il)-fenilo
2475.	alilo	3-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
2476.	alilo	3-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
2477.	alilo	3-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
2478.	alilo	3-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
2479.	alilo	3-(2,2-difluoroazetidin-1-il)-fenilo
2480.	alilo	3-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
2481.	alilo	3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo
2482.	alilo	3-(pirrolidin-1-il)-fenilo
2483.	alilo	3-(pirrolidin-2-il)-fenilo
2484.	alilo	3-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
2485.	alilo	3-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
2486.	alilo	3-(pirrolidin-3-il)-fenilo
2487.	alilo	3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
2488.	alilo	3-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
2489.	alilo	3-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
2490.	alilo	5-(pirrolidin-1-il)-2-metoxifenilo
2491.	alilo	3-(pirrolidin-1-il)-4-metoxifenilo
2492.	alilo	5-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo
2493.	alilo	3-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo
2494.	alilo	3-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2495.	alilo	3-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2496.	alilo	3-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2497.	alilo	3-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2498.	alilo	3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2499.	alilo	3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2500.	alilo	3-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2501.	alilo	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2502.	alilo	3-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2503.	alilo	3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2504.	alilo	3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2505.	alilo	3-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2506.	alilo	3-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2507.	alilo	3-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2508.	alilo	3-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
2509.	alilo	3-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
2510.	alilo	3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
2511.	alilo	3-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
2512.	alilo	3-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
2513.	alilo	3-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
2514.	alilo	3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
2515.	alilo	3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
2516.	alilo	3-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2517.	alilo	3-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2518.	alilo	3-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2519.	alilo	3-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2520.	alilo	3-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2521.	alilo	3-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2522.	alilo	3-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
2523.	alilo	3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
2524.	alilo	3-(piperidin-1-il)-fenilo
2525.	alilo	3-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
2526.	alilo	3-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
2527.	alilo	3-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
2528.	alilo	3-(2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
2529.	alilo	3-((S)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
2530.	alilo	3-((R)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
2531.	alilo	3-(2,2-difluoropiperidin-1-il)-fenilo
2532.	alilo	3-(piperazin-1-il)-fenilo
2533.	alilo	3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
2534.	alilo	3-(morfolin-4-il)-fenilo
2535.	alilo	3-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
2536.	alilo	5-(morfolin-4-il)-2-metoxifenilo
2537.	alilo	3-(morfolin-4-il)-4-metoxifenilo
2538.	alilo	5-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo
2539.	alilo	3-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo
2540.	alilo	3-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
2541.	alilo	3-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
2542.	alilo	3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2543.	alilo	3-(pirrol-1-il)-fenilo
2544.	alilo	3-(pirrol-2-il)-fenilo
2545.	alilo	3-(pirrol-3-il)-fenilo
2546.	alilo	3-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
2547.	alilo	3-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
2548.	alilo	3-(furan-2-il)-fenilo
2549.	alilo	3-(furan-3-il)–fenilo
2550.	alilo	3-(tiofen-2-il)–fenilo
2551.	alilo	3-(tiofen-3-il)–fenilo
2552.	alilo	3-(5-propiltien-2-il)–fenilo
2553.	alilo	3-(pirazol-1-il)–fenilo
2554.	alilo	3-(pirazol-3-il)–fenilo
2555.	alilo	3-(pirazol-4-il)–fenilo
2556.	alilo	3-(4-fluoropirazol-1-il)-fenilo
2557.	alilo	3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
2558.	alilo	3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
2559.	alilo	3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
2560.	alilo	3-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
2561.	alilo	3-(imidazol-1-il)-fenilo
2562.	alilo	3-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
2563.	alilo	3-(oxazol-2-il)-fenilo
2564.	alilo	3-(oxazol-4-il)-fenilo
2565.	alilo	3-(oxazol-5-il)-fenilo
2566.	alilo	3-(isoxazol-3-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2567.	alilo	3-(isoxazol-4-il)-fenilo
2568.	alilo	3-(isoxazol-5-il)-fenilo
2569.	alilo	3-(tiazol-2-il)-fenilo
2570.	alilo	3-(tiazol-4-il)-fenilo
2571.	alilo	3-(tiazol-5-il)-fenilo
2572.	alilo	3-(2-metiltiazol-4-il)-fenilo
2573.	alilo	3-(2-metiltiazol-5-il)-fenilo
2574.	alilo	3-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
2575.	alilo	3-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
2576.	alilo	3-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
2577.	alilo	3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
2578.	alilo	3-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
2579.	alilo	3-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
2580.	alilo	3-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
2581.	alilo	3-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
2582.	alilo	3-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
2583.	alilo	3-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
2584.	alilo	3-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
2585.	alilo	3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
2586.	alilo	3-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
2587.	alilo	3-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
2588.	alilo	3-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
2589.	alilo	3-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
2590.	alilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2591.	alilo	3-(tetrazol-1-il)-fenilo
2592.	alilo	3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
2593.	alilo	3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
2594.	alilo	3-furazan-3-ilo-fenilo
2595.	alilo	3-(pirid-2-il)-fenilo
2596.	alilo	3-(pirid-3-il)-fenilo
2597.	alilo	3-(pirid-4-il)-fenilo
2598.	alilo	3-(pirimidin-2-il)-fenilo
2599.	alilo	3-(2-metilpirimidin-4-il)-fenilo
2600.	alilo	3-(pirimidin-4-il)-fenilo
2601.	alilo	3-(pirimidin-5-il)-fenilo
2602.	alilo	5-bromopiridin-3-ilo
2603.	alilo	3-bromo-2-cloropiridin-5-ilo
2604.	alilo	4-metilpiridin-2-ilo
2605.	alilo	6-metilpiridin-2-ilo
2606.	alilo	4-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
2607.	alilo	6-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
2608.	alilo	5-(trifluorometil)-piridin-3-ilo
2609.	alilo	5-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilo
2610.	alilo	3-(pirrolidin-1-il)-2-cloropiridin-5-ilo
2611.	alilo	3-(morfolin-4-il)-2-cloropiridin-5-ilo
2612.	alilo	2-(morfolin-4-il)-piridin-5-ilo
2613.	alilo	2-fenoxipiridin-5-ilo
2614.	alilo	2,3-diclorofenilo

Nro.	R^1	Ar
2615.	alilo	2,5-diclorofenilo
2616.	alilo	3,5-diclorofenilo
2617.	alilo	3-cloro-4-fluorofenilo
2618.	alilo	4-bromo-2,5-diclorofenilo
2619.	alilo	3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenilo
2620.	alilo	3,5-dibromo-4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
2621.	alilo	2,5-dimetilfenilo
2622.	alilo	2,5-di-(trifluorometil)-fenilo
2623.	alilo	3,5-di-(trifluorometil)-fenilo
2624.	alilo	2,5-dimetoxifenilo
2625.	alilo	2-metoxi-5-metilfenilo
2626.	alilo	2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenilo
2627.	alilo	4-fluoro-3-(oxazol-4-il)-fenilo
2628.	alilo	tien-2-ilo
2629.	alilo	tien-3-ilo
2630.	alilo	3-clorotien-2-ilo
2631.	alilo	4-clorotien-2-ilo
2632.	alilo	5-clorotien-2-ilo
2633.	alilo	3-bromotien-2-ilo
2634.	alilo	4-bromotien-2-ilo
2635.	alilo	5-bromotien-2-ilo
2636.	alilo	4,5-diclorotien-2-ilo
2637.	alilo	4,5-dibromotien-2-ilo
2638.	alilo	4-bromo-5-clorotien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
2639.	alilo	3-bromo-5-clorotien-2-ilo
2640.	alilo	5-metiltien-2-ilo
2641.	alilo	5-etiltien-2-ilo
2642.	alilo	5-propiltien-2-ilo
2643.	alilo	5-trifluorometiltien-2-ilo
2644.	alilo	5-feniltien-2-ilo
2645.	alilo	5-(pirid-2-il)-tien-2-ilo
2646.	alilo	5-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo
2647.	alilo	4-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo
2648.	alilo	5-(pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo
2649.	alilo	5-(3-cloro-5-trifluoro-pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo
2650.	alilo	5-(benzoilaminometil)-tien-2-ilo
2651.	alilo	5-((4-clorobenzoil)aminometil)-tien-2-ilo
2652.	alilo	5-(acetilaminometil)-tien-2-ilo
2653.	alilo	5-(pirazol-1-il)-tien-2-ilo
2654.	alilo	5-(pirazol-3-il)-tien-2-ilo
2655.	alilo	5-(pirazol-4-il)-tien-2-ilo
2656.	alilo	5-(pirazol-5-il)-tien-2-ilo
2657.	alilo	5-(4-fluoropirazol-1-il)-tien-2-ilo
2658.	alilo	5-(1-metil-5-trifluorometil-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
2659.	alilo	5-(1-metil-3-trifluorometil-(1H)-pirazol-5-il)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
2660.	alilo	5-(4-carboxi-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
2661.	alilo	5-(4-aminometil-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
2662.	alilo	5-(isoxazol-3-il)-tien-2-ilo
2663.	alilo	5-(isoxazol-4-il)-tien-2-ilo
2664.	alilo	5-(isoxazol-5-il)-tien-2-ilo
2665.	alilo	5-(5-trifluorometilisoxazol-3-il)-tien-2-ilo
2666.	alilo	5-(oxazol-2-il)-tien-2-ilo
2667.	alilo	5-(oxazol-4-il)-tien-2-ilo
2668.	alilo	5-(oxazol-5-il)-tien-2-ilo
2669.	alilo	5-(2-metiloxazol-4-il)-tien-2-ilo
2670.	alilo	5-(2-metiloxazol-5-il)-tien-2-ilo
2671.	alilo	5-(isotiazol-3-il)-tien-2-ilo
2672.	alilo	5-(isotiazol-4-il)-tien-2-ilo
2673.	alilo	5-(isotiazol-5-il)-tien-2-ilo
2674.	alilo	5-(5-trifluorometilisotiazol-3-il)-tien-2-ilo
2675.	alilo	5-(tiazol-2-il)-tien-2-ilo
2676.	alilo	5-(tiazol-4-il)-tien-2-ilo
2677.	alilo	5-(tiazol-5-il)-tien-2-ilo
2678.	alilo	5-(2-metiltiazol-4-il)-tien-2-ilo
2679.	alilo	5-(2-metiltiazol-5-il)-tien-2-ilo
2680.	alilo	5-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-tien-2-ilo
2681.	alilo	5-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
2682.	alilo	5-(pirimidin-2-il)-tien-2-ilo
2683.	alilo	5-(pirimidin-4-il)-tien-2-ilo
2684.	alilo	5-(pirimidin-5-il)-tien-2-ilo
2685.	alilo	5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-tien-2-ilo
2686.	alilo	5-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo
2687.	alilo	3-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo tien-2-ilo
2688.	alilo	5-((3-cloro-5-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-tien-2-ilo
2689.	alilo	5-[3-cloro-5-(trifluorometil)-pirid-2-ilsulfonil]-tien-2-ilo
2690.	alilo	2-clorotien-3-ilo
2691.	alilo	4-clorotien-3-ilo
2692.	alilo	5-clorotien-3-ilo
2693.	alilo	2-bromotien-3-ilo
2694.	alilo	4-bromotien-3-ilo
2695.	alilo	5-bromotien-3-ilo
2696.	alilo	2,5-diclorotien-3-ilo
2697.	alilo	2,5-dibromotien-3-ilo
2698.	alilo	2,4,5-triclorotien-3-ilo
2699.	alilo	4-bromo-2,5-diclorotien-3-ilo
2700.	alilo	2-cloro-5-metilsulfoniltien-3-ilo
2701.	alilo	2,5-dimetiltien-3-ilo
2702.	alilo	4-hidroxitien-3-ilo
2703.	alilo	2-feniltien-3-ilo

Nro.	R^1	Ar
2704.	alilo	4-fenil-5-(trofluorometil)-tien-3-ilo
2705.	alilo	2-metoxicarbonil-4-fenil-5-(trifluorometil)-tien-3-ilo
2706.	alilo	benzo[b]tiofen-2-ilo
2707.	alilo	benzo[b]tiofen-3-ilo
2708.	alilo	3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
2709.	alilo	5-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
2710.	alilo	5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
2711.	alilo	5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
2712.	alilo	5-bromo-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
2713.	bencilo	3-metilfenilo
2714.	bencilo	3-etilfenilo
2715.	bencilo	3-propilfenilo
2716.	bencilo	3-isopropilfenilo
2717.	bencilo	3-sec-butilfenilo
2718.	bencilo	3-ter-butilfenilo
2719.	bencilo	3-isobutilfenilo
2720.	bencilo	3-(1,1-dimetilpropil)-fenilo
2721.	bencilo	3-vinilfenilo
2722.	bencilo	3-isopropenilfenilo
2723.	bencilo	3-fluorofenilo
2724.	bencilo	3-clorofenilo
2725.	bencilo	3-bromofenilo
2726.	bencilo	3-iodofenilo

Nro.	R^1	Ar
2727.	bencilo	3-(fluorometil)fenilo
2728.	bencilo	3-(difluorometil)fenilo
2729.	bencilo	3-(trifluorometil)fenilo
2730.	bencilo	3,5-bis(trifluorometil)fenilo
2731.	bencilo	3-(1-fluoroetil)-fenilo
2732.	bencilo	3-((S)-1-fluoroetil)-fenilo
2733.	bencilo	3-((R)-1-fluoroetil)-fenilo
2734.	bencilo	3-(2-fluoroetil)-fenilo
2735.	bencilo	3-(1,1-difluoroetil)-fenilo
2736.	bencilo	3-(2,2-difluoroetil)-fenilo
2737.	bencilo	3-(2,2,2-trifluoroetil)-fenilo
2738.	bencilo	3-(3-fluoropropil)-fenilo
2739.	bencilo	3-(2-fluoropropil)-fenilo
2740.	bencilo	3-((S)-2-fluoropropil)-fenilo
2741.	bencilo	3-((R)-2-fluoropropil)-fenilo
2742.	bencilo	3-(3,3-difluoropropil)-fenilo
2743.	bencilo	3-(3,3,3-trifluoropropil)-fenilo
2744.	bencilo	3-(1-fluoro-1-metiletil)-fenilo
2745.	bencilo	3-(2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
2746.	bencilo	3-((S)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
2747.	bencilo	3-((R)-2-fluoro-1-metiletil)-fenilo
2748.	bencilo	3-(2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
2749.	bencilo	3-((S)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo
2750.	bencilo	3-((R)-2,2-difluoro-1-metiletil)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2751.	bencilo	3-(2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
2752.	bencilo	3-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
2753.	bencilo	3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)-fenilo
2754.	bencilo	3-(2-fluoro-1-fluorometiletil)-fenilo
2755.	bencilo	3-(1-difluorometil-2,2-difluoroetil)-fenilo
2756.	bencilo	3-(1,1-dimetil-2-fluoroetil)-fenilo
2757.	bencilo	3-metoxifenilo
2758.	bencilo	3-etoxifenilo
2759.	bencilo	3-propoxifenilo
2760.	bencilo	3-isopropoxifenilo
2761.	bencilo	3-butoxifenilo
2762.	bencilo	3-(fluorometoxi)-fenilo
2763.	bencilo	3-(difluorometoxi)-fenilo
2764.	bencilo	3-(trifluorometoxi)-fenilo
2765.	bencilo	3-(2-fluoroetoxi)-fenilo
2766.	bencilo	3-(2,2-difluoroetoxi)-fenilo
2767.	bencilo	3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo
2768.	bencilo	3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo
2769.	bencilo	3-ciclopropilfenilo
2770.	bencilo	3-ciclobutilfenilo
2771.	bencilo	3-ciclopentilfenilo
2772.	bencilo	3-(2,2-difluorociclopropil)-fenilo
2773.	bencilo	3,4-difluorofenilo
2774.	bencilo	3-bromo-2-fluorofenilo

Nro.	R^1	Ar
2775.	bencilo	2-bromo-3-fluorofenilo
2776.	bencilo	3-bromo-2,5-difluorofenilo
2777.	bencilo	5-bromo-2,4-difluorofenilo
2778.	bencilo	3-bromo-2,4-difluorofenilo
2779.	bencilo	4-cloro-3-(trifluorometil)-fenilo
2780.	bencilo	2-cloro-5-(trifluorometil)-fenilo
2781.	bencilo	2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo
2782.	bencilo	4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenilo
2783.	bencilo	3-fluoro-5-(trifluorometil)-fenilo
2784.	bencilo	4-bromo-3-(trifluorometil)-fenilo
2785.	bencilo	3-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo
2786.	bencilo	2-bromo-5-(trifluorometil)-fenilo
2787.	bencilo	5-bromo-2-metoxifenilo
2788.	bencilo	3-bromo-4-metoxifenilo
2789.	bencilo	2-fluoro-3-isopropilfenilo
2790.	bencilo	4-fluoro-3-isopropilfenilo
2791.	bencilo	3-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo
2792.	bencilo	3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-fenilo
2793.	bencilo	3-acetilfenilo
2794.	bencilo	3-acetilaminofenilo
2795.	bencilo	3-carboxifenilo
2796.	bencilo	3-cianofenilo
2797.	bencilo	3-nitrofenilo
2798.	bencilo	3-hidroxifenilo

Nro.	R^1	Ar
2799.	bencilo	3-(O-bencil)-fenilo
2800.	bencilo	3-(2-metoxietoxi)-fenilo
2801.	bencilo	3-(CH_2-$N(CH_3)_2$)-fenilo
2802.	bencilo	3-(NH-CO-NH_2)-fenilo
2803.	bencilo	3-(metilsulfanil)-fenilo
2804.	bencilo	3-(fluorometilsulfanil)-fenilo
2805.	bencilo	3-(difluorometilsulfanil)-fenilo
2806.	bencilo	3-(trifluorometilsulfanil)-fenilo
2807.	bencilo	3-(metilsulfonil)-fenilo
2808.	bencilo	3-(N-metoxi-N-metil-amino)-fenilo
2809.	bencilo	3-(metoxiamino)-fenilo
2810.	bencilo	3-(etoxiamino)-fenilo
2811.	bencilo	3-(N-metilaminooxi)-fenilo
2812.	bencilo	3-(N,N-dimetilaminooxi)-fenilo
2813.	bencilo	3-(azetidin-1-il)-fenilo
2814.	bencilo	3-(2-metilazetidin-1-il)-fenilo
2815.	bencilo	3-((S)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
2816.	bencilo	3-((R)-2-metilazetidin-1-il)-fenilo
2817.	bencilo	3-(3-fluoroazetidin-1-il)-fenilo
2818.	bencilo	3-(2,2-difluoroazetidin-1-il)-fenilo
2819.	bencilo	3-(3-metoxiazetidin-1-il)-fenilo
2820.	bencilo	3-(3-hidroxiazetidin-1-il)-fenilo
2821.	bencilo	3-(pirrolidin-1-il)-fenilo
2822.	bencilo	3-(pirrolidin-2-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2823.	bencilo	3-((S)-pirrolidin-2-il)-fenilo
2824.	bencilo	3-((R)-pirrolidin-2-il)-fenilo
2825.	bencilo	3-(pirrolidin-3-il)-fenilo
2826.	bencilo	3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenilo
2827.	bencilo	3-((R)-pirrolidin-3-il)-fenilo
2828.	bencilo	3-(pirrolidin-1-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
2829.	bencilo	5-(pirrolidin-1-il)-2-metoxifenilo
2830.	bencilo	3-(pirrolidin-1-il)-4-metoxifenilo
2831.	bencilo	5-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo
2832.	bencilo	3-(pirrolidin-1-il)-2,4-difluorofenilo
2833.	bencilo	3-(2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2834.	bencilo	3-((S)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2835.	bencilo	3-((R)-2-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2836.	bencilo	3-(3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2837.	bencilo	3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2838.	bencilo	3-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2839.	bencilo	3-(2,2-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2840.	bencilo	3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-fenilo
2841.	bencilo	3-(2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2842.	bencilo	3-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2843.	bencilo	3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2844.	bencilo	3-(3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2845.	bencilo	3-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo
2846.	bencilo	3-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2847.	bencilo	3-(1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
2848.	bencilo	3-((S)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
2849.	bencilo	3-((R)-1-metilpirrolidin-2-il)-fenilo
2850.	bencilo	3-(1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
2851.	bencilo	3-((S)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
2852.	bencilo	3-((R)-1-metilpirrolidin-3-il)-fenilo
2853.	bencilo	3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
2854.	bencilo	3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-fenilo
2855.	bencilo	3-(2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2856.	bencilo	3-((S)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2857.	bencilo	3-((R)-2-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2858.	bencilo	3-(3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2859.	bencilo	3-((S)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2860.	bencilo	3-((R)-3-trifluorometilpirrolidin-1-il)-fenilo
2861.	bencilo	3-(2-oxopirrolidin-1-il)-fenilo
2862.	bencilo	3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilo
2863.	bencilo	3-(piperidin-1-il)-fenilo
2864.	bencilo	3-(2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
2865.	bencilo	3-((S)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
2866.	bencilo	3-((R)-2-metilpiperidin-1-il)-fenilo
2867.	bencilo	3-(2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
2868.	bencilo	3-((S)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
2869.	bencilo	3-((R)-2-fluoropiperidin-1-il)-fenilo
2870.	bencilo	3-(2,2-difluoropiperidin-1-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2871.	bencilo	3-(piperazin-1-il)-fenilo
2872.	bencilo	3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenilo
2873.	bencilo	3-(morfolin-4-il)-fenilo
2874.	bencilo	3-(morfolin-4-il)-5-(trifluorometil)-fenilo
2875.	bencilo	5-(morfolin-4-il)-2-metoxifenilo
2876.	bencilo	3-(morfolin-4-il)-4-metoxifenilo
2877.	bencilo	5-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo
2878.	bencilo	3-(morfolin-4-il)-2,4-difluorofenilo
2879.	bencilo	3-(tiomorfolin-4-il)-fenilo
2880.	bencilo	3-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
2881.	bencilo	3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-fenilo
2882.	bencilo	3-(pirrol-1-il)-fenilo
2883.	bencilo	3-(pirrol-2-il)-fenilo
2884.	bencilo	3-(pirrol-3-il)-fenilo
2885.	bencilo	3-(1-metilpirrol-2-il)-fenilo
2886.	bencilo	3-(1-metilpirrol-3-il)-fenilo
2887.	bencilo	3-(furan-2-il)-fenilo
2888.	bencilo	3-(furan-3-il)–fenilo
2889.	bencilo	3-(tiofen-2-il)–fenilo
2890.	bencilo	3-(tiofen-3-il)–fenilo
2891.	bencilo	3-(5-propiltien-2-il)–fenilo
2892.	bencilo	3-(pirazol-1-il)–fenilo
2893.	bencilo	3-(pirazol-3-il)–fenilo
2894.	bencilo	3-(pirazol-4-il)–fenilo

Nro.	R^1	Ar
2895.	bencilo	3-(4-fluoropirazol-1-il)-fenilo
2896.	bencilo	3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
2897.	bencilo	3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenilo
2898.	bencilo	3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenilo
2899.	bencilo	3-(1H-imidazol-2-il)-fenilo
2900.	bencilo	3-(imidazol-1-il)-fenilo
2901.	bencilo	3-(1-metilimidazol-2-il)-fenilo
2902.	bencilo	3-(oxazol-2-il)-fenilo
2903.	bencilo	3-(oxazol-4-il)-fenilo
2904.	bencilo	3-(oxazol-5-il)-fenilo
2905.	bencilo	3-(isoxazol-3-il)-fenilo
2906.	bencilo	3-(isoxazol-4-il)-fenilo
2907.	bencilo	3-(isoxazol-5-il)-fenilo
2908.	bencilo	3-(tiazol-2-il)-fenilo
2909.	bencilo	3-(tiazol-4-il)-fenilo
2910.	bencilo	3-(tiazol-5-il)-fenilo
2911.	bencilo	3-(2-metiltiazol-4-il)-fenilo
2912.	bencilo	3-(2-metiltiazol-5-il)-fenilo
2913.	bencilo	3-([1,2,3]-triazol-1-il)-fenilo
2914.	bencilo	3-([1,2,4]-triazol-1-il)-fenilo
2915.	bencilo	3-([1,2,3]-triazol-2-il)-fenilo
2916.	bencilo	3-(4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
2917.	bencilo	3-([1,2,4]-triazol-4-il)-fenilo
2918.	bencilo	3-(2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo

Nro.	R^1	Ar
2919.	bencilo	3-(4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilo
2920.	bencilo	3-(2-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-il)-fenilo
2921.	bencilo	3-([1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
2922.	bencilo	3-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenilo
2923.	bencilo	3-([1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
2924.	bencilo	3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenilo
2925.	bencilo	3-([1,2,4]-oxadiazol-5-il)-fenilo
2926.	bencilo	3-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-fenilo
2927.	bencilo	3-([1,2,3]-oxadiazol-5-il)-fenilo
2928.	bencilo	3-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-fenilo
2929.	bencilo	3-(1H-tetrazol-5-il)-fenilo
2930.	bencilo	3-(tetrazol-1-il)-fenilo
2931.	bencilo	3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilo
2932.	bencilo	3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-fenilo
2933.	bencilo	3-furazan-3-ilo-fenilo
2934.	bencilo	3-(pirid-2-il)-fenilo
2935.	bencilo	3-(pirid-3-il)-fenilo
2936.	bencilo	3-(pirid-4-il)-fenilo
2937.	bencilo	3-(pirimidin-2-il)-fenilo
2938.	bencilo	3-(2-metilpirimidin-4-il)-fenilo
2939.	bencilo	3-(pirimidin-4-il)-fenilo
2940.	bencilo	3-(pirimidin-5-il)-fenilo
2941.	bencilo	5-bromopiridin-3-ilo
2942.	bencilo	3-bromo-2-cloropiridin-5-ilo

Nro.	R^1	Ar
2943.	bencilo	4-metilpiridin-2-ilo
2944.	bencilo	6-metilpiridin-2-ilo
2945.	bencilo	4-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
2946.	bencilo	6-(trifluorometil)-piridin-2-ilo
2947.	bencilo	5-(trifluorometil)-piridin-3-ilo
2948.	bencilo	5-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-ilo
2949.	bencilo	3-(pirrolidin-1-il)-2-cloropiridin-5-ilo
2950.	bencilo	3-(morfolin-4-il)-2-cloropiridin-5-ilo
2951.	bencilo	2-(morfolin-4-il)-piridin-5-ilo
2952.	bencilo	2-fenoxipiridin-5-ilo
2953.	bencilo	2,3-diclorofenilo
2954.	bencilo	2,5-diclorofenilo
2955.	bencilo	3,5-diclorofenilo
2956.	bencilo	3-cloro-4-fluorofenilo
2957.	bencilo	4-bromo-2,5-diclorofenilo
2958.	bencilo	3-bromo-4-(trifluorometoxi)fenilo
2959.	bencilo	3,5-dibromo-4-(2-fluoroetoxi)-fenilo
2960.	bencilo	2,5-dimetilfenilo
2961.	bencilo	2,5-di-(trifluorometil)-fenilo
2962.	bencilo	3,5-di-(trifluorometil)-fenilo
2963.	bencilo	2,5-dimetoxifenilo
2964.	bencilo	2-metoxi-5-metilfenilo
2965.	bencilo	2-metoxi-5-(trifluorometil)-fenilo
2966.	bencilo	4-fluoro-3-(oxazol-4-il)-fenilo

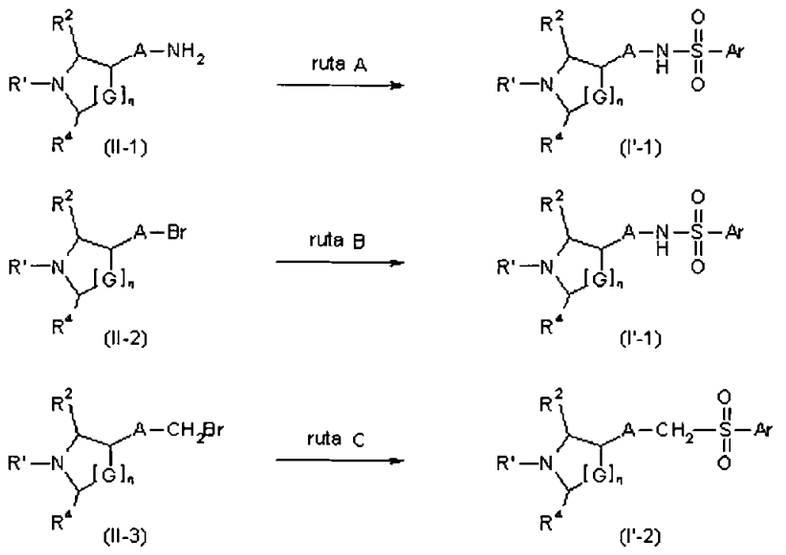
Nro.	R^1	Ar
2967.	bencilo	tien-2-ilo
2968.	bencilo	tien-3-ilo
2969.	bencilo	3-clorotien-2-ilo
2970.	bencilo	4-clorotien-2-ilo
2971.	bencilo	5-clorotien-2-ilo
2972.	bencilo	3-bromotien-2-ilo
2973.	bencilo	4-bromotien-2-ilo
2974.	bencilo	5-bromotien-2-ilo
2975.	bencilo	4,5-diclorotien-2-ilo
2976.	bencilo	4,5-dibromotien-2-ilo
2977.	bencilo	4-bromo-5-clorotien-2-ilo
2978.	bencilo	3-bromo-5-clorotien-2-ilo
2979.	bencilo	5-metiltien-2-ilo
2980.	bencilo	5-etiltien-2-ilo
2981.	bencilo	5-propiltien-2-ilo
2982.	bencilo	5-trifluorometiltien-2-ilo
2983.	bencilo	5-feniltien-2-ilo
2984.	bencilo	5-(pirid-2-il)-tien-2-ilo
2985.	bencilo	5-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo
2986.	bencilo	4-(fenilsulfonil)-tien-2-ilo
2987.	bencilo	5-(pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo
2988.	bencilo	5-(3-cloro-5-trifluoro-pirid-2-ilsulfonil)-tien-2-ilo
2989.	bencilo	5-(benzoilaminometil)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
2990.	bencilo	5-((4-clorobenzoil)aminometil)-tien-2-ilo
2991.	bencilo	5-(acetilaminometil)-tien-2-ilo
2992.	bencilo	5-(pirazol-1-il)-tien-2-ilo
2993.	bencilo	5-(pirazol-3-il)-tien-2-ilo
2994.	bencilo	5-(pirazol-4-il)-tien-2-ilo
2995.	bencilo	5-(pirazol-5-il)-tien-2-ilo
2996.	bencilo	5-(4-fluoropirazol-1-il)-tien-2-ilo
2997.	bencilo	5-(1-metil-5-trifluorometil-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
2998.	bencilo	5-(1-metil-3-trifluorometil-(1H)-pirazol-5-il)-tien-2-ilo
2999.	bencilo	5-(4-carboxi-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
3000.	bencilo	5-(4-aminometil-1-metil-5-metiltio-(1H)-pirazol-3-il)-tien-2-ilo
3001.	bencilo	5-(isoxazol-3-il)-tien-2-ilo
3002.	bencilo	5-(isoxazol-4-il)-tien-2-ilo
3003.	bencilo	5-(isoxazol-5-il)-tien-2-ilo
3004.	bencilo	5-(5-trifluorometilisoxazol-3-il)-tien-2-ilo
3005.	bencilo	5-(oxazol-2-il)-tien-2-ilo
3006.	bencilo	5-(oxazol-4-il)-tien-2-ilo
3007.	bencilo	5-(oxazol-5-il)-tien-2-ilo
3008.	bencilo	5-(2-metiloxazol-4-il)-tien-2-ilo
3009.	bencilo	5-(2-metiloxazol-5-il)-tien-2-ilo

Nro.	R^1	Ar
3010.	bencilo	5-(isotiazol-3-il)-tien-2-ilo
3011.	bencilo	5-(isotiazol-4-il)-tien-2-ilo
3012.	bencilo	5-(isotiazol-5-il)-tien-2-ilo
3013.	bencilo	5-(5-trifluorometilisotiazol-3-il)-tien-2-ilo
3014.	bencilo	5-(tiazol-2-il)-tien-2-ilo
3015.	bencilo	5-(tiazol-4-il)-tien-2-ilo
3016.	bencilo	5-(tiazol-5-il)-tien-2-ilo
3017.	bencilo	5-(2-metiltiazol-4-il)-tien-2-ilo
3018.	bencilo	5-(2-metiltiazol-5-il)-tien-2-ilo
3019.	bencilo	5-([1,2,3]-oxadiazol-4-il)-tien-2-ilo
3020.	bencilo	5-([1,2,3]-tiadiazol-4-il)-tien-2-ilo
3021.	bencilo	5-(pirimidin-2-il)-tien-2-ilo
3022.	bencilo	5-(pirimidin-4-il)-tien-2-ilo
3023.	bencilo	5-(pirimidin-5-il)-tien-2-ilo
3024.	bencilo	5-(2-metiltiopirimidin-4-il)-tien-2-ilo
3025.	bencilo	5-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo
3026.	bencilo	3-([1,3]-dioxolan-2-il)-tien-2-ilo tien-2-ilo
3027.	bencilo	5-((3-cloro-5-(trifluorometil)-piridin-2-il)-metil)-tien-2-ilo
3028.	bencilo	5-[3-cloro-5-(trifluorometil)-pirid-2-ilsulfonil]-tien-2-ilo
3029.	bencilo	2-clorotien-3-ilo
3030.	bencilo	4-clorotien-3-ilo
3031.	bencilo	5-clorotien-3-ilo

Nro.	R^1	Ar
3032.	bencilo	2-bromotien-3-ilo
3033.	bencilo	4-bromotien-3-ilo
3034.	bencilo	5-bromotien-3-ilo
3035.	bencilo	2,5-diclorotien-3-ilo
3036.	bencilo	2,5-dibromotien-3-ilo
3037.	bencilo	2,4,5-triclorotien-3-ilo
3038.	bencilo	4-bromo-2,5-diclorotien-3-ilo
3039.	bencilo	2-cloro-5-metilsulfoniltien-3-ilo
3040.	bencilo	2,5-dimetiltien-3-ilo
3041.	bencilo	4-hidroxitien-3-ilo
3042.	bencilo	2-feniltien-3-ilo
3043.	bencilo	4-fenil-5-(trofluorometil)-tien-3-ilo
3044.	bencilo	2-metoxicarbonil-4-fenil-5-(trifluorometil)-tien-3-ilo
3045.	bencilo	benzo[b]tiofen-2-ilo
3046.	bencilo	benzo[b]tiofen-3-ilo
3047.	bencilo	3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
3048.	bencilo	5-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
3049.	bencilo	5-fluoro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
3050.	bencilo	5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo
3051.	bencilo	5-bromo-3-metil-benzo[b]tiofen-2-ilo

Los compuestos I de la presente invención pueden sintetizarse como se detalla en las rutas sintéticas A, B y C a continuación.



Esquema 1:

En el esquema 1, A, Ar, G, n, R^2 y R^4 son como se definió con anterioridad. R' es R^1 o un precursor de R^1.

Ruta A

En la ruta A, el compuesto de amino (II-1) se hace reaccionar con un derivado de ácido sulfónico para obtener la sulfonamida (I-1) (E = NH). Un derivado de ácido sulfónico apropiado es, por ejemplo, el cloruro de sulfonilo Ar-SO_2Cl. La reacción de sulfonación preferiblemente se efectúa en presencia de una base, de acuerdo con procedimientos convencionales en la técnica. En la reacción ilustrada en el esquema 1 anterior, la sulfonación tiene lugar bajo condiciones de reacción que son comunes 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 444ff, y en la literatura citada en dicha publicación, European J. Org. Chem. 2002 (13), pp. 2094-2108, Tetrahedron 2001, 57 (27) pp. 5885-5895, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,

2000, 10(8), pp. 835-838, y Síntesis 2000 (1), pp. 103-108. Comúnmente, la reacción se efectúa en un solvente inerte, por ejemplo, en un éter, tal como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de metil ter-butilo o tetrahidrofurano, un halohidrocarburo, tal como diclorometano, un hidrocarburo alifático o cicloalifático, tal como pentano, hexano o ciclohexano, o un hidrocarburo aromático, tal como tolueno, xileno, cumeno y semejantes, o en una mezcla de los solventes mencionados con anterioridad. La reacción con Cl-SO_2-Ar comúnmente se efectúa presencia de una base auxiliar. Las bases apropiadas son bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, y bases orgánicas, por ejemplo trialquilaminas, tales como trietilamina, o compuestos de piridina, tales como piridina, lutidina y semejantes. Estos últimos compuestos pueden servir simultáneamente como solventes. La base auxiliar comúnmente se emplea al menos en cantidades equimolares, sobre la base del compuesto de amina (II-1).

Antes de la reacción de sulfonación, el radical NH_2 puede convertirse en un grupo $NR^{5'}$, donde $R^{5'}$ tiene un significado que es diferente de hidrógeno y ha sido especificado para R^5 (no indicado en el esquema 1).

Si en la sulfonamida resultante (I'-1) R' no es el radical R^1 deseado, sino un precursor de éste, el compuesto puede modificarse como se indicará más adelante para obtener el sustituyente R^1 deseado. Un precursor es un radical que puede eliminarse y reemplazarse fácilmente por el grupo R^1 deseado, o que puede modificarse para obtener R^1. El precursor también puede ser un grupo protector de N.

Si R' es alilo, el grupo alilo puede separarse para obtener un compuesto donde R' es hidrógeno. El corte del grupo alilo se efectúa, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (I'-1) [R' = alilo] con un agente capturador de alilo, tal como ácido mercaptobenzoico o ácido 1,3-dimetilbarbitúrico, en presencia de cantidades catalíticas de compuestos de paladio (0) compuestos o compuestos de paladio que pueden formar un compuesto de paladio(0) bajo condiciones de reacción apropiadas, por ejemplo, dicloruro de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), ventajosamente en combinación con ligandos de fosfina, por ejemplo, triarilfosfinas, tales como trifenilfosfina, trialquilfosfinas, tales como tributilfosfina, y cicloalquilfosfinas, tales como triciclohexilfosfina, y especialmente con ligandos de quelatos de fosfina, tales como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil o 1,4-bis(difenilfosfino)butano, usando métodos conocidos en la literatura (para hallar información sobre la eliminación del N-alilo en presencia de ácido mercaptobenzoico, véase WO 94/24088; para hallar información sobre la eliminación en presencia de ácido 1,3-dimetilbarbitúrico, véase J. Am. Chem. Soc. 2001, 123 (28), pp. 6801-6808, y J. Org. Chem 2002, 67(11) pp. 3718-3723). Como alternativa, la separación del N-alilo también puede efectuarse con una reacción en presencia de compuestos de rodio, tales como tris(trifenilfosfina)clororodio(I), usando métodos conocidos en la literatura (véanse J. Chem. Soc., Perkin Transaction I: Organic and Bio-Organic Chemistry 1999 (21) pp. 3089-3104, y Tetrahedron Asymmetry 1997, 8(20), pp. 3387-3391).

Si R' es bencilo, este sustituyente también puede separarse para obtener un compuesto (I'-1), donde R' es H. Las condiciones de para la

separación son conocidas en la técnica. Típicamente, el grupo bencilo se elimina con una reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de Pd apropiado, tal como Pd sobre carbón o hidróxido de paladio.

R' también puede ser un grupo protector. El grupo protector puede eliminarse para proporcionar un compuesto (I'-1), donde R' es H. Los grupos protectores apropiados son conocidos en la técnica, y por ejemplo, se seleccionan entre ter-butoxicarbonilo (boc), benciloxicarbonilo (Cbz), 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), trifenilmetilo (Trt) y nitrobencensulfenilo (Nps). Un grupo protector preferido es boc. Los grupos protectores pueden eliminarse con métodos conocidos, tales como el tratamiento de la amina protegida con un ácido, por ejemplo, un ácido de halógeno, tal como HCl o HBr, o ácido trifluoroacético, o por hidrogenación, opcionalmente en presencia de un catalizador de Pd.

El compuesto resultante, donde R' es H, puede hacerse reaccionar posteriormente, de forma conocida, en el sentido de una alquilación, con un compuesto R^1-X. En este compuesto, R^1 es C_1-C_4-alquilo, C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_4-haloalquilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo o C_3-C_6-cicloalquil-C_1-C_4-alquilo, y X es un grupo saliente que puede ser desplazado con una reacción nucleofílica, por ejemplo, halógeno, trifluoroacetato, alquilsulfonato, arilsulfonato, sulfato de alquilo y semejantes. Las condiciones de reacción necesarias para la alquilación han sido descriptas apropiadamente, por ejemplo, en Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett. 2002, 12(7), pp. 2443-2446, y también 2002, 12(5), pp. 1917-1919.

La alquilación también puede efectuarse en el sentido de una aminación reductiva, haciendo reaccionar el compuesto (I'-1), donde R' = H, con una

cetona o un aldehído apropiado, en presencia de un agente reductor, por ejemplo, en presencia de un borohidruro, tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. Aquél entrenado en la técnica conocerá las condiciones de reacción que serán necesarias para la aminación reductiva, por ejemplo, a partir de Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett. 2002, 12(5), pp. 795-798, y 12(7) pp. 1269-1273.

Cuando R' es hidrógeno, la sufonamida (I'-1) resultante puede hacerse reaccionar adicionalmente con un haluro de acilo, para obtener un compuesto de la fórmula I donde R^1 es C_1-C_3-alquilcarbonilo. El grupo carbonilo en estos compuestos puede reducirse con diborano para obtener compuestos de la fórmula general I, donde R^1 es C_2-C_4-alquilo. El grupo carbonilo también puede hacerse reaccionar con un agente fluorante, para obtener un compuesto I donde R^1 es 1,1-difluoroalquilo. La acilación y la reducción pueden efectuarse con métodos convencionales, que se describen en Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 3ª edición. J. Wiley & Sons, Nueva York, 1985, p. 370 y 373 (acilación) y p. 1099 f., y en la literatura citada en esta publicación (para hallar información sobre la acilación, véase también Synth. Commun. 1986, 16, p. 267, y para hallar información sobre la reducción, véase también J. Heterocycl. Chem. 1979, 16, p. 1525).

Ruta B

En la ruta B, el compuesto sustituido con bromo (II-2) se hace reaccionar con una sulfonamida $ArSO_2NHR^5$ apropiada, para obtener la sulfonamida (I'-1). La reacción generalmente se efectúa bajo condiciones de activación, por ejemplo, bajo condiciones de microondas. También pueden usarse catalizadores de Pd, especialmente Pd(0), o Cu para la unión (véanse, por

ejemplo Org. Lett. 2000, 2, 1101; J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6043; Org. Lett. 2003, 5, 4373; Tetrahedron Lett. 2003, 44, 3385). Los ejemplos de catalizadores de Pd (0) apropiados son tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0)), que comúnmente se usan en presencia de una fosfina tri(sustituida), por ejemplo, una triarilfosfina, tal como trifenilfosfina, tritolilfosfina o xantfos, una tri(ciclo)alquilfosfina, tal como tris-n-butilfosfina, tris(ter-butil)fosfina o tris(ciclohexilfosfina). Esta ruta es especialmente útil en los casos en que el cloruro de sulfonilo correspondiente no está disponible.

Como alternativa, el sustituyente de bromo puede reemplazarse por un sustituyente de amino, por ejemplo, haciéndolo reaccionar con una benzofenona imina o con bis(trimetilsilil)amida de litio, en presencia de un compuesto de paladio(0), tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), en presencia de una fosfina tri(sustituida), por ejemplo, una triarilfosfina, tal como trifenilfosfina o tritolilfosfina, una tri(ciclo)alquilfosfina, tal como tris-n-butilfosfina, tris(ter-butil)fosfina o tris(ciclohexilfosfina), preferiblemente en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, por ejemplo, de acuerdo con el método descripto en J. Org. Chem., 68 (2993) pp 8274-8276, o J. Org. Chem. 2000, 65, 2612. Después, el compuesto de amino resultante puede someterse a la reacción de sulfonación de la ruta A.

Ruta C

En la ruta C, el compuesto (II-3) se hace reaccionar con un compuesto de mercapto HS-Ar en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o alcóxido de sodio, o con una sal de metal alcalino de éste, para proporcionar un

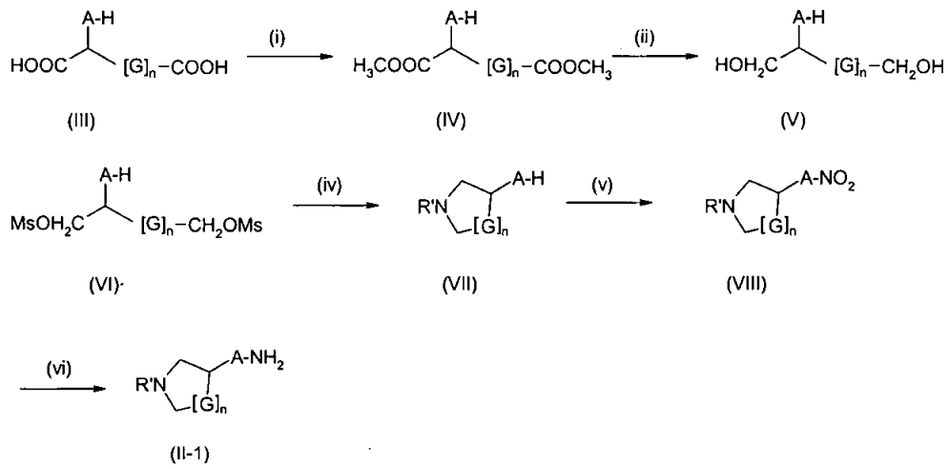
compuesto de tioéter. Luego se oxida la porción de tioéter para obtener una porción de sulfona, por ejemplo, con una oxona, para obtener la sulfona (I'-2).

El sustituyente Ar puede cambiarse usando distintos cloruros de sulfonilo o modificando los sustituyentes del grupo Ar después de formar la sulfonamida (I'-1) o la sulfona (I'-2) con métodos conocidos. Por ejemplo, es posible reemplazar un sustituyente de bromo del grupo Ar por un grupo pirrolidinilo unido a N, de acuerdo con el procedimiento descripto en Tetrahedron Asym. 1999, 10, 1831. Esta unión mediada por Pd generalmente es aplicable a todos los heterociclos que contienen nitrógeno, tales como azetidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y semejantes. La reacción también puede aplicarse a compuestos heterocíclicos que contienen uno o más sustituyentes, tales como halógeno, alquilo o alquilo fluorado. Además, un sustituyente de bromo del grupo Ar puede reemplazarse por un grupo isopropenilo de acuerdo con una unión de Stille, donde el compuesto de bromo se hace reaccionar con un estanato de alquenil tributilo, en presencia de un catalizador de unión de Pd apropiado, por ejemplo, tetrakistrifenilfosfina paladio(0) (véanse, por ejemplo Tetrahedron, 2003, 59(34), 6545, y Bioorg. Med. Chem. 1999, 7(5), 665). Después, el grupo isopropenilo puede convertirse en el grupo isopropilo de acuerdo con métodos de hidrogenación conocidos.

Los compuestos de fórmula (II) (II-1, II-2 y II-3) pueden sintetizarse como se indica a continuación.

1. Síntesis de los compuestos (II-1)

Esquema 2



En el esquema 2, A, G, n y R' son como se definió con anterioridad.

La conversión del ácido (III) en su éster de metilo (IV) se efectúa de acuerdo con técnicas conocidas, por ejemplo, como se describe en Jerry March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley, 3ª edición, página 348ff. Por ejemplo, el ácido se transforma en el cloruro de ácido correspondiente, por ejemplo, haciéndolo reaccionar con $SOCl_2$. Luego se convierte el cloruro en el éster mediante una reacción con metanol.

Apropiadamente, la reducción en el paso (ii) se efectúa bajo condiciones convencionales para a conversión de ésteres carboxílicos en alcoholes. Las condiciones de reacción y los agentes reductores apropiados se describen, por ejemplo, en Jerry March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley, 3ª edición, página 1093ff. Los agentes reductores típicos son los hidruros metálicos y los hidruros complejos. Los ejemplos de hidruros metálicos apropiados incluyen BH_3, 9-BBN, AlH_3 y $AlH(i\text{-}Bu)_2$ (DIBAL-H), apropiadamente en presencia de solventes formadores de complejos, tales como tetrahidrofurano y éter de dietilo. Los hidruros complejos son, por ejemplo, $NaBH_4$, $LiAlH_4$ y $LiAlH(OR)_3$,

donde R es C_1-C_4-alquilo, tal como metilo, etilo, isobutilo o ter-butilo. Un agente reductor apropiado es $LiAlH_4$. Apropiadamente, la reducción se efectúa en solventes formadores de complejos, tales como éteres de cadena abierta y cíclicos, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter de dietilo, éter de dipropilo, éter de diisopropilo, éter de dibutilo y éter de metilbutilo. Un solvente preferido es el tetrahidrofurano.

En el paso de mesilación (iii), la funcionalidad de alcohol se convierte en un grupo saliente mejor. La mesilación se efectúa bajo condiciones convencionales, por ejemplo, haciendo reaccionar el alcohol con cloruro de metansulfonilo en presencia de una base. Las bases apropiadas son, entre otras, alquil aminas, tales como dietil amina, trietil amina y etildiisopropil amina. En este paso, pueden introducirse otras funcionalidades que representan buenos grupos salientes, tales como trifluoroacetato, otros alquilsulfonatos, arilsulfonatos, por ejemplo, tosilatos, sulfatos de alquilo y tosilatos semejantes, en lugar del grupo metansulfonilo.

En el paso de ciclado (iv), el compuesto (VI), o un derivado apropiado de éste, se hace reaccionar con una amina primaria NH_2R'. En el caso en que la amina primaria es un líquido, también puede usársela como solvente, sin que se necesite otro solvente. Si la amina es viscosa o sólida, la reacción se efectúa ventajosamente en un solvente apropiado.

La reacción del paso (v) tiene lugar bajo las condiciones de reacción usuales para una reacción de nitración sobre un radical aromático, y que se describen, por ejemplo, en Jerry March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley, 3ª edición, página 468ff, Tetrahedron 1999, 55(33), pp. 10243-10252, J. Med. Chem. 1997, 40(22), pp. 3679-3686, y Synthetic Communications, 1993,

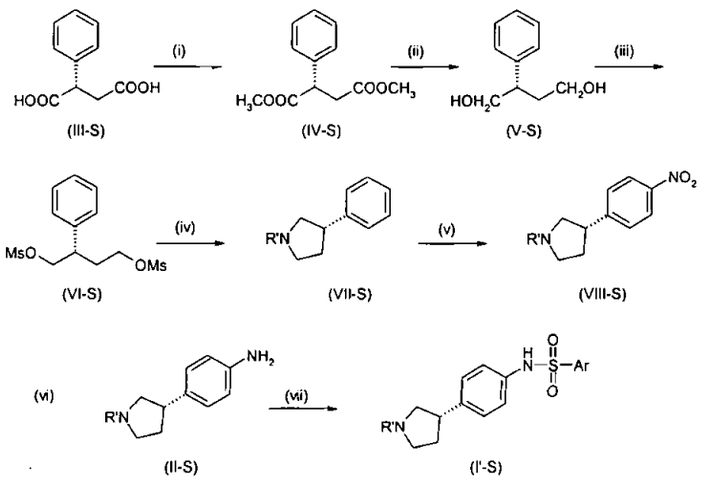
23(5), pp. 591-599. Por ejemplo, el compuesto (VII) se hace reaccionar con ácido nítrico concentrado o con un nitrato, tal como nitrato de potasio o sodio, en presencia de ácido sulfúrico concentrado. El producto resultante (VIII) puede tomar la forma de distintos regioisómeros (por ejemplo, orto, meta o para) si A es fenilo o un hetarilo de 6 miembros. En el caso en que A es fenilo o un hetarilo de 6 miembros, generalmente predomina el compuesto de para-nitro. Sin embargo, también puede obtenerse algo de producto orto, mientras que el producto meta no se produce en lo absoluto, o solamente se produce en cantidades negligibles. Al separar los productos orto y para, los compuestos de fórmula I donde A es un fenilo con una unión 1,4 pueden obtenerse mediante la vía de reacción indicada en el esquema 2.

En el paso (vi), el grupo nitro en (VIII) se reduce para obtener un grupo NH_2. Después, el grupo NH_2 puede convertirse en un grupo–$NR^{5'}$, donde $R^{5'}$ tiene un significado distinto de hidrógeno seleccionado entre los especificados para R^5. Las condiciones de reacción necesarias para el paso (vi) corresponden a las condiciones usuales para la reducción de aromáticos en grupos nitro, que han sido descriptas en forma extensa en la literatura (véase, por ejemplo, J. March, Advanced Organic Chemistry, 3ª edición, J. Wiley & Sons, Nueva York, 1985, p. 1183, y la literatura citada en esta referencia). La reducción se efectúa, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de nitro VII con un metal, tal como hierro, cinc o estaño, bajo condiciones de reacción ácidas, es decir, usando hidrógeno naciente o usando un hidruro complejo, tal como hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio, preferiblemente en presencia de compuestos de metales de transición de níquel o cobalto, tales como $NiCl_2(P(fenil)_3)_2$ o $CoCl_2$ (véase Ono et al. Chem. Ind. (Londres), 1983

p.480), o usando $NaBH_2S_3$ (véase Lalancette et al. Can. J. Chem. 49, 1971, p. 2990), y dependiendo del reactivo dado, es posible efectuar estas reacciones sin adiciones o en un solvente o un diluyente. Como alternativa, la reducción puede efectuarse con hidrógeno en presencia de un catalizador de un metal de transición, por ejemplo, usando hidrógeno en presencia de catalizadores basados en platino, paladio, níquel, rutenio o rodio. Los catalizadores pueden contener el metal de transición en forma elemental, o bajo la forma de un compuesto complejo, de una sal o un óxido del metal de transición, y con el fin de modificar la actividad, es posible usar coligandos modificados, por ejemplo, compuestos de fosfina orgánica, tales como trifenilfosfina, triciclohexilfosfina o tri-n-butilfosfinas o fosfitas. El catalizador comúnmente se emplea en cantidades de entre 0,001 y 1 mol por mol de compuesto de nitro, calculado como metal catalizador. En una variante preferida, la reducción se efectúa usando cloruro de estaño (II), de forma análoga a los métodos descriptos en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2002, 12(15), pp. 1917-1919, y J. Med. Chem. 2002, 45(21), pp. 4679-4688. La reacción de VII con cloruro de estaño (II) preferiblemente se efectúa en un solvente orgánico inerte, preferiblemente un alcohol, tal como metanol, etanol, isopropanol o butanol.

Para los compuestos en los que n es 1 y A es fenileno (es decir, (I) es N-(pirrolidin-3-il)-fenil-sulfonamida), el compuesto inicial (III) es, por ejemplo, ácido (S) o (R) fenilsuccínico disponible comercialmente, o una mezcla racémica de éste. Al comenzar con un compuesto (III) (S) o (R) puro como enantiómero, es posible obtener (S) o (R) puro:

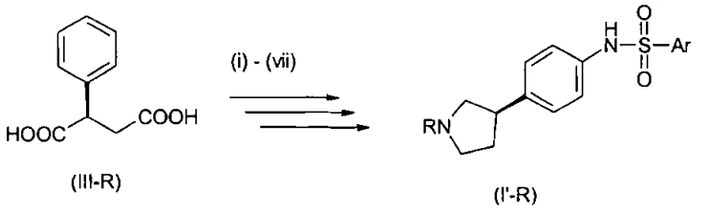
a) Isómero (S)



En el paso (i), se convierte (S) fenilsuccínico disponible comercialmente (II-S) en el éster de metilo (III); éste se reduce para obtener el alcohol (IV), que se hace reaccionar con cloruro de metilsulfonilo. El ciclado con una amina primaria proporciona la fenil pirrolidina (VI). El grupo fenilo se nitra primero, luego el grupo nitro se reduce para obtener una función amino, que se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo para proporcionar la sulfonil amida (I'-S) deseada.

b) Isómero (R)

El isómero (R) puede obtenerse de forma análoga, comenzando con ácido (R) fenilsuccínico disponible comercialmente (III-R):



c) Mezclas de isómeros

Es posible obtener mezclas de isómeros de los compuestos I'-S y I'-R comenzando con III racémico o con una mezcla de III-S y III-R.

Aquél entrenado en la técnica apreciará que la síntesis descripta en el esquema 2 también es apropiada para la preparación de los compuestos (II), y en consecuencia, para los compuestos (I), donde R^2, R^3 y R^4 son diferentes de H, por ejemplo, comenzando con el compuesto sustituido de forma correspondiente (III). Esto se aplica a la síntesis de (I) puro como enantiómero, que puede sintetizarse comenzando con el enantiómero correspondiente (III).

2. Síntesis de los compuestos (II-2)

Los compuestos de fórmula (II-2) pueden sintetizarse realizando una halogenación en lugar de una nitración en el paso (v) del esquema 2. Las reacciones de halogenación de grupos arilo y heteroarilo son métodos convencionales conocidos, y se describen, por ejemplo, en Jerry March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley, 3ª edición, página 476 ff.

3. Síntesis de los compuestos (II-3)

La síntesis de estos compuestos también se relaciona con métodos de reacción convencionales, y puede efectuarse monohalogenando el grupo metilo de un compuesto de arilo o hetarilo sustituido con metilo.

4. Síntesis de compuestos I puros como enantiómeros

Además del método descripto en el ítem 1., los compuestos (I) puros como enantiómeros también pueden obtenerse aplicando técnicas de resolución convencionales a precursores apropiados. Por ejemplo, el compuesto VIII (véase el esquema 2 anterior) o los compuestos (II-2) o (II-3) (véase el esquema 1 anterior), donde R' es un grupo protector apropiado, tal como bencilo, pueden hacerse con ácido tartárico o un derivado de éste (por ejemplo, tartrato de dietilo, tartrato de dipropilo, tartrato de diisopropilo, etcétera), para proporcionar dos sales diastereoméricas. Éstas pueden

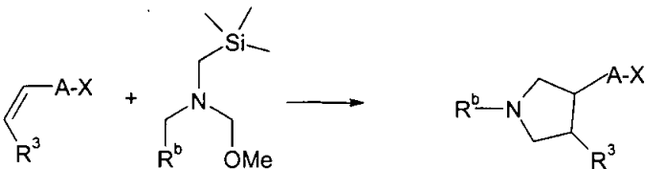
separarse de forma convencional, por ejemplo, por extracción o con métodos cromatográficos, o preferiblemente por cristalización fraccionada. Las sales diastereoméricas separadas de este modo se convierten posteriormente en los compuestos VIII puros como enantiómeros II-2 o II-3, haciendo reaccionar las sales con una base apropiada para proporcionar los enantiómeros S o R de los compuestos VIII, II-2 o II-3. Las bases apropiadas son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de potasio e hidróxido de sodio, hidróxidos de metales alcalinos térreos, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio, carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio, carbonatos de metales alcalinos térreos, tales como carbonato de magnesio y carbonato de calcio, óxidos de metales alcalinos, tales como óxido de sodio y óxido de potasio, y óxidos de metales alcalinos térreos, tales como óxido de magnesio y óxido de calcio; bases orgánicas, tales como alcoholatos, por ejemplo, metanolato de sodio, etanolato de sodio o ter-butanolato de sodio, aminas, tales como dimetilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, dipropilamina, tripropilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina y semejantes, y compuestos heterocíclicos básicos que contienen nitrógeno, tales como piridina, picolina y lutidina.

5. Síntesis específicas

5.1 Síntesis de compuestos en los que n es 1 (derivados de pirrolidinil sulfona)

5.1.1

Esquema 3:



(IX) (X) (XI)

En el esquema 3, A y R^3 son como se definió con anterioridad.

El anillo de pirrolidina también puede obtenerse mediante una cicloadición [3+2] dipolar de una azometina ilida no estabilizada a un derivado de 1-alquenilarilo o hetarilo (IX) (por ejemplo, un vinil benceno, R^3 = H). Este procedimiento se describe en general en J. Org. Chem 1987, 52, 235. El precursor de la ilida, la amina $N(CH_2R^b)(CH_2SiMe_3)(CH_2OCH_3)$ (X), está disponible comercialmente o puede sintetizarse a partir de $NH_2(CH_2R^b)$, Me_3SiCH_2Cl y HCHO en presencia de metanol.

El compuesto 1-alquenil-(hetero)aromático (IX) puede sintetizarse, por ejemplo, mediante una unión de Stille de un halógeno benceno, por ejemplo, un bromo benceno, con el estanato de tributilo correspondiente, tal como estanato de vinil o isobutenil tributilo, en presencia de un catalizador de unión de Pd apropiado, por ejemplo, tetrakistrifenilfosfina paladio(0) (véanse, por ejemplo, Tetrahedron, 2003, 59(34), 6545, y Bioorg. Med. Chem. 1999, 7(5), 665). Al seleccionar un isómero de Stille especial (por ejemplo, estanato de cis o trans-isobutenil tributilo), es posible preparar selectivamente la cis o trans alquil fenil pirrolidina correspondiente.

Como alternativa, el compuesto 1-alquenil-(hetero)aromático (IX) puede sintetizarse por medio de una reacción de Wittig de aril aldehído con un reactivo de Wittig, tal como PPh_3 = CHR (R es H, o C_1-C_3-alquilo). Las condiciones para la reacción de Wittig son bien conocidas en la técnica, y por

ejemplo, se describen en Jerry March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley, 3ª edición, página 845 ff.

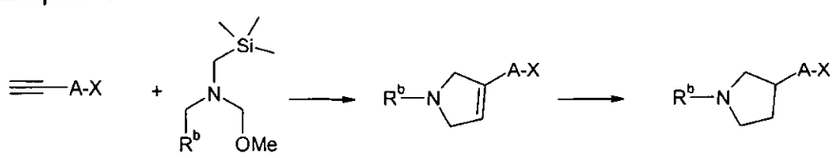
Ventajosamente, el compuesto 1-(hetero)alquenil-aromático (IX) contiene además un grupo nitro u otro sustituyente de halógeno (X = NO_2 o halógeno). En este caso, los pasos de reacción subsiguientes pueden llevarse a cabo como se detalla en la ruta A o B. Si X = H, el anillo A debe nitrarse primero como se describe en el esquema 2, paso (v), y luego debe someterse a la reacción del esquema 2, paso (vi), y del esquema 1, ruta A; o el anillo A puede halogenarse y luego someterse al procedimiento de la ruta B.

El grupo CH_2R^b de la amina precursora ventajosamente corresponde al grupo R^1 deseado del compuesto final I, o como alternativa, es un grupo separable, tal como bencilo, que puede eliminarse para proporcionar la pirrolidina N-no sustituida. Este última puede funcionalizarse como se describió con anterioridad (véase la ruta A).

La síntesis de las hetarilpirrolidinas se describe, por ejemplo, en Chem. Pharm. Bull., 1985, 33, 2762-66; J. Heterocyclic Chemistry, 1996, 1995-2005; J. Heterocyclic Chemistry, 2001, 38, 1039-1044; Tetrahedron Letters, 1992, 33, 44, 6607-10; Heterocycles, 1998, 48, 12, 2535-2541, para el caso en que A es piridileno. La síntesis del tiofeno sustituido con vinilo y el tiazol se describe, por ejemplo, en Bioorg. Med. Chem. 1999, 7(5), 665.

5.1.2

Esquema 4:



(XII) (X) (XIII) (XI)

Las fenilpirrolidinas también pueden prepararse por medio de una cicloadición [3+2] dipolar de una azometina ilida no estabilizada, para obtener un 1-alquinilbenceno (XII) (véase, por ejemplo, Tetrahedron 1996, 52, 59). La pirrolina resultante (XIII), o el producto final (I'), se hidrogena posterioemente para obtener la pirrolidina (XI) correspondiente. Si la hidrogenación se efectúa bajo condiciones quirales, por ejemplo, usando catalizadores quirales, es posible obtener compuestos de fenilpirrolidina puros como enantiómeros. Los catalizadores de hidrogenación quirales son bien conocidos en la técnica.

La conversión subsiguiente en la sulfonamida deseada puede efectuarse como se describe en la ruta A o B.

5.1.3

Como alternativa, los compuestos de hetarilpirrolidinilo pueden prepararse a partir de haluros de hetarilo, que se someten a una unión cruzada mediada por Pd con un compuesto de pirrolidina de organocinc. Este proceso se describe con mayor detalle en la ruta F más adelante. En esta alternativa, también el haluro de hetarilo contiene un grupo nitro. En este caso, la conversión en las sulfonamidas deseadas puede efectuarse como se describe en la ruta A. Como alternativa, el haluro de hetarilo contiene un átomo de halógeno. En este caso, la conversión en las sulfonamidas deseadas puede efectuarse como se describe en la ruta B.

5.1.4

Los compuestos I, donde n es 1, G es CH_2, A es arileno o hetarlieno con una unión 1,3, y E es NH, pueden prepararse de una forma similar al compuesto con una unión 1,4, a partir de una 3-aminoaril o una hetaril-pirrolidina, que se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo apropiado.

Ventajosamente, el átomo de N del anillo de pirrolidina se protege con un grupo protector basado en uretano, tal como carbometoxilo (-$COOCH_3$), benciloxicarbonilo (cbz) y ter-butiloxicarbonilo (boc). Este grupo puede ser reemplazado por el sustituyente R^1 deseado, tratando el compuesto con un ácido, tal como ácido clorhídrico, con lo que se elimina el grupo ácido, y luego introduciendo el sustituyente deseado como se describe en la ruta A.

La 3-aminoaril o hetaril-pirrolidina puede prepararse con una reacción de Heck, donde se hace reaccionar una pirrolina protegida con 1-iodo-3-nitrobenceno o la piridina correspondiente (2-iodo-4-nitropiridina o 3-iodo-5-nitropiridina) bajo condiciones típicas de Heck. La hidrogenación catalítica del enlace doble de la pirrolina y la reducción del grupo nitro de acuerdo con el procedimeinto descripto en el esquema 2 proporciona el producto deseado.

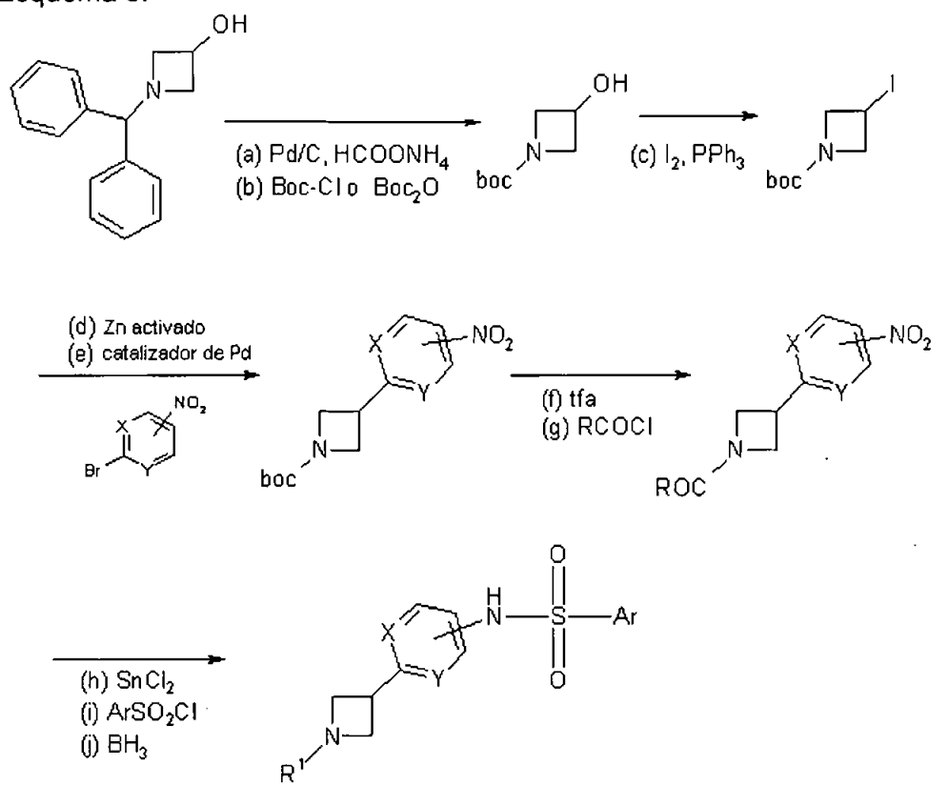
La pirrolina N-protegida puede obtenerse haciendo reaccionar una pirrolina disponible comercialmente con el grupo protector deseado, por ejemplo, con fumarato de clorometilo, cloruro de bencilo, Cbz-anhidruro o Boc-anhidruro.

La pirrolina puede sintetizarse en una reacción de metatesis de la dialilamina N-protegida en presencia de un catalizador de metatesis, por ejemplo, un catalizador de Grubbs.

5.2 Síntesis de N-(azetidin-3-il)-sulfonamidas

Los compuestos I en los que n es 0 (compuestos de azetidina) pueden sintetizarse como se indica a continuación:

Esquema 5:



En el esquema 5, Ar y R^1 son como se definió con anterioridad. X e Y, independientemente uno del otro, son CH o N.

Comenzando con 1-benzhidril-azetidin-3-ol, la desprotección mediada por Pd de la amina (Tetrahedron 2002, 58, 9865-9870), la formación del carbamato y la halogenación subsiguiente generan un intermediario que se somete a una inserción de Zn (Tetrahedron 1987, 43, 2203-2212; J. Org. Chem. 1988, 53, 2390-2392). La especie de organocinc obtenida de este modo puede hacerse reaccionar con un anillo de 2-halo-nitro apropiado (Synlett 1998, 4, 379-380; J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12527-12530) para proporcionar el núcleo de nitro-aril-azetidina. Si se utiliza un anillo de 2-halo-halo, también existe la posibilidad de realizar la unión directa entre el haluro de aril-azetidina

y las sulfonamidas apropiadas (Org. Lett. 2000, 2, 1101-1104; J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 6043-6048; Org. Lett. 2003, 5, 4373-4376; Tetrahedron Lett. 2003, 44, 3385-3386). La amina puede regenerarse mediante el corte del carbamato (por ejemplo, con ácido trifluoroacético en el caso de un carbamato de Boc) y su conversión subsiguiente en una amida, mediante una reacción con el cloruro de acilo apropiado. El grupo nitro puede reducirse en la amina con cloruro de estaño o por medio de una hidrogenación catalítica (por ejemplo Pd-C), y luego puede convertirse en la sulfonamida deseada por medio de una reacción con el cloruro de sulfonilo apropiado en presencia de una base, tal como piridina. La reducción final de la amida a través del hidrocarburo proporciona los compuestos finales.

Por supuesto, la reacción también se aplica a los compuestos en los que el anillo (hetero)aromático unido al grupo azetidina es un radical heterocíclico de 5 miembros, por ejemplo, tienilo.

5.3 Síntesis de N-(piperidin-3-il)-sulfonamidas

Además de las síntesis descriptas con anterioridad (rutas A, B y C), los compuestos I, donde n es 2 y E es NR^5 (piperidin-3-il sulfonamidas) pueden prepararse comenzando con 3-aril o 3-hetaril piperidinas disponibles comercialmente. Estos compuestos iniciales pueden convertirse posteriormente en los derivados aminosustituidos o halogenados, y luego pueden someterse a la vía de síntesis de la ruta A o B.

Aquél entrenado en la técnica apreciará fácilmente que los compuestos de la fórmula I también pueden obtenerse a partir de compuestos similares desde el punto de vista estructural, mediante la interconversión de los grupos funcionales. En particular, es posible introducir radicales R^a unidos a N en los

compuestos de la fórmula I haciendo reaccionar el compuesto de halógeno correspondiente, es decir, un compuesto de la fórmula I, que en lugar de R^a contiene un átomo de halógeno, en particular un átomo de bromo o iodo, con una amina primaria o secundaria en presencia de una base, preferiblemente también en presencia de un catalizador de paladio, en términos de una reacción de Buchwald-Hartwig.

Si no se indica lo contrario, las reacciones descriptas con anterioridad generalmente se efectúan en un solvente, a temperaturas entre la 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 hallar información sobre las reacciones en las que se usan microondas, véase Tetrahedron 2001, 57, p. 9199 ff. p. 9225 ff., y también, de forma general, "Microwaves in Organic Synthesis", André Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002.

Los cloruros de sulfonilo Cl-SO_2-Ar están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con métodos de síntesis convencionales. Los cloruros de sulfonilo que contienen un radical fluorado R^a pueden prepararse a través de distintas rutas sintéticas, por ejemplo, haciendo reaccionar un precursor de hidroxilo u oxo apropiado (por ejemplo, un compuesto Cl-SO_2-Ar, que contiene un radical sustituido con hidroxilo u oxo) con reactivos florados, tales como DAST (trifluoruro de dietilaminosulfuro), morfolina-DAST, deoxo-fluor (trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro), el reactivo de Ishikawa (N,N-dietil-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropil)amina; Journal of Fluorine Chemistry, 1989,

43, 371-377). Más convencionalmente, el grupo hidroxilo de un compuesto aromático que contiene un radical hidroxilo sustituido, pero no un grupo clorosulfonilo, se transforma en un grupo saliente, que luego se reemplaza por un ión fluoruro (J. Org. Chem., 1994, 59, 2898-22901; Tetrahedron Letters, 1998, 7305-6; J. Org. Chem., 1998, 63, 9587-9589, Synthesis, 1987, 920-21)). La clorosulfonilación directa subsiguiente con ácido clorosulfónico (Heterocycles, 2001, 55, 9, 1789-1803; J. Org. Chem., 2000, 65, 1399-1406) o un proceso de dos pasos, en el que se preparan primero los derivados de ácido sulfónico, que luego se transforman en los cloruros de sulfonilo, por ejemplo, con ácido clorosulfónico, pentacloruro de fósforo (Eur. J. Med. Chem., 2002, 36, 809-828) y semejantes, proporciona el cloruro de sulfonilo deseado (Tetrahedron Letters, 1991, 33,50 7787-7788)). Los cloruros de sulfonilo también pueden prepararse mediante la diazotación de un precursor de amina apropiado Ar-NH_2 con nitrito de sodio bajo condiciones ácidas, y mediante una reacción con dióxido de azufre en ácido acético (esquema (iii); J. Org. Chem., 1960, 25, 1824-26;); mediante la oxidación de heteroaril-tioles HS-Ar o heteroaril-bencil-tioéteres C_6H_5-CH_2-S-Ar apropiados con cloro (Synthesis, 1998, 36-38; J. Am. Chem. Soc., 1950, 74, 4890-92;), para obtener directamente los cloruros de sulfonilo correspondientes. Aquellos son conocidos en la técnica o pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales.

Las sales de adición ácida de los compuestos I se preparan de forma convencional, mezclando la base libre con un ácido correspondiente, cuando sea apropiado, en solución en un solvente orgánico, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como metanol, etanol o propanol, un éter, tal como éter de metil *ter-*

butilo o éter de diisopropilo, una cetona, tal como acetona o metil etil cetona, o un éster, tal como acetato de etilo.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención tienen una afinidad sorprendentemente elevada por los receptores $5HT_6$. Los compuestos de fórmula I, donde A es 1,3-fenileno, 2,4-piridileno o 3,5-piridileno, y en particular, 1,3-fenileno, además son ligandos altamente selectivos del receptor de dopamina $5HT_6$, que debido a su baja afinidad por otros receptores, tales como los receptores D_1, los receptores D_5, los receptores D_4, los receptores α1-adrenérgicos y/o α2-adrenérgicos, los receptores muscarínicos, los receptores de histamina, los receptores de opiáceos, y en particular, los receptores de dopamina D_2, dan lugar a menos efectos colaterales que otros ligandos menos selectivos por $5HT_6$. Los compuestos de fórmula I, donde A es 1,4-fenileno, presentan una afinidad elevada por los receptores $5HT_6$, y opcionalmente también por los receptores de dopamina D_3. Debido a su baja afinidad por otros receptores, tales como los receptores D_1, los receptores D_5, los receptores D_4, los receptores α1-adrenérgicos y/o α2-adrenérgicos, los receptores muscarínicos, los receptores de histamina, los receptores de opiáceos, y en particular, los receptores de dopamina D_2, dan lugar a menos efectos colaterales que otros compuestos menos selectivos, tales como los neurolépticos clásicos, que son antagonistas de receptores D_2.

El compuesto de la invención puede ser un agonista de un receptor de dopamina $5HT_6$, lo que incluye una actividad agonística parcial, o un antagonista de un receptor de dopamina $5HT_6$, lo que incluye una actividad agonista inversa.

La afinidad elevada de los compuestos de acuerdo con la invención por los receptores $5HT_6$ se ve reflejada en las constantes de unión muy bajas por los receptores in vitro (valores de $K_i(5HT_6)$), que comúnmente son menores que 50 nM (nmol/l), preferiblemente menores que 10 nM, y en particular, menores que 5 nM. El desplazamiento de ^{3}H-LSD puede usarse, por ejemplo, en estudios de unión a receptores, para determinar las afinidades de unión por los receptores 5-HT_6 y [^{125} I]-iodosulpride, con el fin de determinar las afinidades de unión con receptores de dopamina D_3.

La selectividad D_3/D_2 de los compuestos de acuerdo con la invención que también tienen una afinidad elevada por los receptores de dopamina D_3, es decir, la relación $K_i(D_2)/K_i(D_3)$ entre las constantes de unión a los receptores, comúnmente es de al menos 25, preferiblemente al menos 50, aún mejor al menos 100. El desplazamiento de [^{3}H]SCH23390 o [^{125}I] espiperona puede usarse, por ejemplo, para efectuar estudios de unión a receptores con receptores D_1, D_2 y D_4.

Debido a su perfil de unión, los compuestos pueden usarse para tratar enfermedades que responden a ligandos del receptor $5HT_6$, y opcionalmente a ligandos del receptor de dopamina D_3 (o que pueden tratarse con un ligando del receptor $5HT_6$, y opcionalmente con un ligando del receptor de dopamina D_3), es decir, son efectivos para tratar aquellos trastornos médicos o enfermedades en las que la influencia (modulación) sobre los receptores $5HT_6$, y opcionalmente (la modulación) sobre los receptores de dopamina D_3, produce una mejora en el cuadro clínico o de la enfermedad que se desea curar. Los ejemplos de estas enfermedades son los trastornos o las enfermedades del sistema nervioso central.

Se interpreta 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 de la invención, el término "trastorno" denota alteraciones y/o anomalías que comúnmente se consideran condiciones o funciones patológicas, y que pueden manifestarse bajo la forma de signos, síntomas y/o fallas particulares. Si bien el tratamiento de acuerdo con la invención puede dirigirse 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 pueden tratarse de acuerdo con la invención son trastornos que responden a una modulación de receptor $5HT_6$. Incluyen disfunciones cognitivas, tales como un la cognición y el aprendizaje, en particular, asociado con la enfermedad 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, tales como la esquizofrenia en particular, déficits cognitivos relacionados con la esquizofrenia, trastornos afectivos, tales como la depresión y los trastornos obsesivos compulsivos, trastornos del movimiento o motores, tales como la enfermedad de Parkinson y la epilepsia, la migraña, trastornos del sueño (incluyendo alteraciones del ritmo circadiano), trastornos de la alimentación, tales como la anorexia y la bulimia, determinados trastornos gastrointestinales, tales como el síndrome del intestino irritable, enfermedades asociadas con la neurodegeneración, tales como la apoplejía, traumatismo espinal o cefálico, y

lesiones cefálicas, tales como la hidrocefalia, la adicción a las drogas y la obesidad.

Las enfermedades de adicción incluyen trastornos psíquicos y alteraciones del comportamiento que son provocadas por el abuso de sustancias psicotrópicas, tales como sustancias farmacéuticas o narcóticos, y también otras enfermedades de adicción, tales como la adicción al juego (trastornos del control de impulsos no clasificados de otro modo). Los ejemplos de sustancias adictivas incluyen los opiáceos (por ejemplo, morfina, heroína y codeína), la cocaína; la nicotina; el 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 canabinoides; los estimulantes psicomotores, tales como la 3,4-metilendioxi-N-metilanfetamina (éxtasis); las anfetaminas y las sustancias similares a anfetaminas, tales como el metilfenidato y otros estimulantes, incluyendo la cafeína. Las sustancias adictivas que pueden considerarse en particular son los opiáceos, la cocaína, las anfetaminas o las sustancias similares a anfetaminas, la nicotina y el alcohol.

Respecto del tratamiento de las enfermedades de adicción, se hace una referencia particular a aquellos compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención que no poseen un efecto psicotrópico por sí solos. Esto también puede observarse en pruebas en las que se usan 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.

Los compuestos de fórmula I que tienen una afinidad elevada por el receptor $5HT_6$, y también por el receptor de dopamina D_3, pueden usarse

ventajosamente para tratar trastornos, preferentemente trastornos del sistema nervioso central, que tienen un impacto dopaminérgico y serotoninérgico. Si bien el receptor $5HT_6$ está más relacionado con las funciones cognitivas, el receptor de dopamina D_3 está asociado con los síntomas positivos, tales como el delirio, las alucinaciones, el pensamiento desorganizado, el habla desorganizada, el comportamiento desorganizado, agitado o catatónico, y los síntomas negativos, tales como el agotamiento de los sentimientos, las alteraciones del lenguage, la pérdida de motivación, la pérdida de vitalidad, los déficits de atención y el aislamiento social. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I que tienen una afinidad elevada por el receptor $5HT_6$ y por el receptor de dopamina D_3 pueden usarse ventajosamente para tratar trastornos tales como la enfermedad de Alzheimer, y en particular la esquizofrenia, que se caracterizan por disfunciones cognitivas y por síntomas positivos y negativos.

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 $5HT_6$.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el tratamiento se dirige, en particular, hacia aquellos trastornos que pueden ser influidos, dentro del sentido de un tratamiento médico indicado, por la unión de asociados de unión preferiblemente administrados por vía exógena (ligandos) a los receptores $5HT_6$.

Las enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de acuerdo con la invención frecuentemente se caracterizan por un desarrollo progresivo, es decir, las condiciones descriptas 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 acuerdo con la invención pueden usarse para tratar una gran cantidad de signos, síntomas y/o fallas relacionadas con los trastornos del sistema nervioso central, y en particular, las condiciones mencionadas con anterioridad. Estos signos, síntomas y/o fallas incluyen, por ejemplo, una relación alterada con la realidad, la falta de perspicacia o de capacidad de cumplir las normas sociales convencionales o las exigencias de la vida, los cambios en el temperamento, los cambios en los deseos individuales, tales como el hambre, el sueño, la sed, etcétera, y en el humor, las alteraciones en la capacidad de observar y combinar cambios en la personalidad, en particular, la capacidad emocional, las alucinaciones, las alteraciones del ego, la distractividad, la ambivalencia, el autismo, la despersonalización y las percepciones falsas, las ideas ilusorias, el habla cantada, la falta de sinquinesia, la caminata con pasos cortos, la postura flexionada del tronco y los miembros, los temblores, la pobreza de expresiones faciales, el habla monótona, las depresiones, la apatía, la espontaneidad y la capacidad de decisión impedida, la capacidad asociativa empobrecida, la ansiedad, la agitación nerviosa, el tartamudeo, la fobia social, las alteraciones de pánico, los síntomas de abstinencia asociados con la dependencia, los síndromes maniformes, los estados de excitación y confusión, la disforia, los síndromes discinéticos y los trastornos de tics, por ejemplo, la corea de Huntington y el síndrome de Gilles-de-la-Tourette, los síndromes de vértigo, por

2/2 108799

ejemplo, vértigo periférico posicional, rotacional y oscilatorio, la melancolía, la histeria, la 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 fallas agudas o crónicas. El tratamiento puede estar orientado hacia los síntomas, por ejemplo, para producir la supresión de los síntomas. Puede efectuarse en un período breve, puede estar orientado a término medio, 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 la enfermedad de Alzheimer.

Dentro del contexto del tratamiento, el uso de acuerdo con la invención de los compuestos descriptos 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 del caso individual y está subordinada a la evaluación médica (diagnosis), en la que se tienen en cuenta los signos, los síntomas y/o las fallas que están presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o fallas particulares, y otros factores.

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

La invención también se relaciona con la producción de composiciones farmacéuticas para tratar un individuo, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano, un animal productivo o un animal doméstico. Por lo tanto, los ligandos comúnmente se administran bajo la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente aceptable para el uso farmacéutico en combinación con al menos un compuesto de acuerdo con la invención, y cuando sea apropiado, otros compuestos activos. Estas composiciones pueden administrarse, 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 película, las pastillas, los sachés, los comprimidos, las tabletas recubiertas con azúcar, las cápsulas, tales como las cápsulas de gelatina duras y las cápsulas de gelatina blandas, los supositorios o las formas medicinales vaginales, las formas medicinales semisólidas, tales como los ungüentos, las cremas, los hidrogeles, las pastas o los yesos, y también las formas medicinales líquidas, tales como las soluciones, las emulsiones, en particular las emulsiones de aceite en agua, las suspensiones,

por ejemplo, las lociones, las preparaciones para inyección y las preparaciones para infusión, y las gotas para los ojos y los oídos. También pueden usarse 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 indican en las monografías para los especialistas en medicina. Además, las formulaciones pueden comprender vehículos aceptables para el uso farmacéutico o sustancias auxiliares a medida, tales como deslizantes; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; preservantes; antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizadores de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes enmascaradores de 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 algutinantes, rellenos, deslizantes, disintegradores o recubrimientos; propelentes; agentes desecantes; opacantes; espesadores; ceras; plastificadores 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.

Además, se ha descubierto que también es posible tratar trastornos que tienen un impacto dopaminérgico y serotoninérgico con el uso combinado de un ligando de un receptor de dopamina D_3 y un ligando de un receptor $5HT_6$. Sorprendentemente, esta combinación no presenta efectos adversos.

Por consiguiente, otro aspecto de la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto que tiene afinidad por el receptor de dopamina D_3 y al menos un compuesto que tiene afinidad por el receptor $5HT_6$, y opcionalmente al menos un vehículo y/o una sustancia auxiliar aceptable para el uso fisiológico.

La invención también se relaciona con el uso de al menos un compuesto que tiene afinidad por el receptor de dopamina D_3 junto con al menos un compuesto que tiene afinidad por el receptor $5HT_6$, o de la composición farmacéutica definida con anterioridad, para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central.

Los compuestos que se usarán de acuerdo con la invención o en la composición anterior, que tienen afinidad por el receptor de dopamina D_3, preferiblemente tienen una actividad nula o no significativa sobre los receptores $5HT_6$, y viceversa. Preferiblemente, el compuesto que tiene afinidad por el receptor de dopamina D_3 tiene una constante de unión K_i por el receptor de dopamina D_3 de a lo sumo 150 nM, y el compuesto que tiene afinidad por el receptor $5HT_6$ tiene una constante de unión K_i por el receptor $5HT_6$ de a lo

sumo 150 nM . Más preferiblemente, el compuesto que tiene afinidad por el receptor dopamina D_3 tiene una selectividad por el receptor de dopamina D_3 versus el receptor $5HT_6$ $K_i(5HT_6)/K_i(D_3)$ de al menos 10, más preferiblemente al menos 25, y en particular al menos 50, y el compuesto que tiene afinidad por el receptor de dopamina $5HT_6$ tiene una selectividad por el receptor $5HT_6$ versus el receptor de dopamina D_3 $K_i(D_3)/K_i(5HT_6)$ de al menos 10, más preferiblemente al menos 25, y en particular al menos 50.

Los compuestos que tienen afinidad por el receptor de dopamina D_3 son ampliamente conocidos, y por ejemplo, se describen en las siguientes publicaciones: WO 2006/058753, WO 2006/040176, WO 2006/040177, WO 2006/040178, WO 2006/040179, WO 2006/0040180, WO 2006/008592, WO 2006/015842, WO 2005/058328, WO 2004/89905, WO 2004/108706, WO 2004/080981, WO 2004/069830, WO 01/72306, WO 00/67847, WO 00/42038, WO 99/09015, WO 99/02503, WO 97/25324, WO 96/002519, cuyos contenidos se incorporan por completo en la presente documentación a modo de referencia.

Los compuestos preferidos que tienen afinidad por el receptor de dopamina D_3 son los antagonistas del receptor de dopamina D_3.

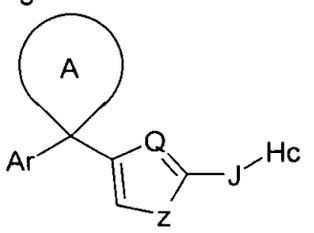
Los compuestos que tienen afinidad por el receptor de dopamina $5HT_6$ también son bien conocidos, y por ejemplo, se describen en las siguientes publicaciones: WO 2006/081322, WO 2005/040124, WO 2003/080580, WO 2002/032863, WO 00/05225, WO 98/27081 y S.-H. Zhao et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2007, cuyos contenidos se incorporan por completo en la presente documentación a modo de referencia.

Los compuestos preferidos que tienen afinidad por el receptor de dopamina $5HT_6$ son los antagonistas del receptor de dopamina $5HT_6$.

Sorprendentemente, la combinación de un compuesto que tiene afinidad por el receptor de dopamina D_3 y al menos un compuesto que tiene afinidad por el receptor $5HT_6$ no tiene ningún efecto adverso. Esto puede comprobarse con el ensayo (estudio de microdiálisis) descripto en los ejemplos. En particular, la afinidad de unión por uno u otro receptor no se reduce.

Además, se ha descubierto que también es posible realizar el tratamiento de trastornos que tienen un impacto dopaminérgico y serotoninérgico usando compuestos que tienen afinidad por el receptor de dopamina D_3 y el receptor $5HT_6$.

Por consiguiente, la invención se relaciona adicionalmente con el uso de al menos un compuesto que tiene afinidad por el receptor de dopamina D_3 y el receptor $5HT_6$ para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central, exceptuando los compuestos de la siguiente fórmula



,

donde

Ar es un anillo de arilo o hetarilo sustituido o no sustituido;

A es un anillo de cicloalquilo o heterociclilo sustituido o no sustituido de entre 3 y 7 miembros;

Hc es un anillo de heterociclilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene nitrógeno;

Q es C-K o N, donde K es H, alquilo inferior, halógeno o ciano;

Z es O, S o NR, donde R es H o alquilo inferior;

J es una cadena que tiene entre 0 y 8 unidades seleccionadas entre metileno no sustituido o sustituido; NR^8, O y S, donde R^8 es H o alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo o hetarilo no sustituido o sustituido.

Preferiblemente, el compuesto tiene una actividad de antagonismo combinado de dopamina $D_3/5HT_6$.

La invención también se relaciona con el uso de al menos un compuesto que es un antagonista de un receptor de dopamina D_3, y que también tiene afinidad por el receptor $5HT_6$, para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central.

Preferiblemente, el compuesto tiene una actividad de antagonismo del receptor $5HT_6$. Preferiblemente, el compuesto tiene una actividad de antagonismo combinado de dopamina $D_3/5HT_6$.

Los compuestos que tienen estas afinidades "mixtas" son, por ejemplo, los compuestos descriptos en WO 2006/040182.

Entre los compuestos de fórmula I descriptos en WO 2006/040182, se prefieren los compuestos donde

- R^1 es H, n es 1, A es 1,4-fenileno opcionalmente sustituido, E es NH y Ar es un fenilo que en la posición 4 (respecto de la posición 1 del grupo SO_2) contiene un sustituyente R^a, y opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes R^a adicionales, donde el sustituyente R^a unido en la posición 4 preferiblemente es

un radical $R^{a'}$, y en particular, se selecciona entre isopropilo o isopropilo fluorado, tal como 1-metil-2-fluoro-1-etilo, 1-metil-2,2-difluoro-1-etil o 1-metil-2,2,2-trifluoro-1-etilo; o

- R^1 no es H, y en particular es n-propilo, n es 0, A es 1,4-fenileno opcionalmente sustituido, y Ar es un fenilo que en la posición 4 (respecto de la posición 1 del grupo SO_2) contiene un sustituyente R^a, y opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes R^a adicionales; o

- R^1 no es H, y en particular es n-propilo, n es 1, A es 1,2-fenileno opcionalmente sustituido, y Ar es un fenilo que contiene al menos un sustituyente R^a.

Los compuestos más preferidos son aquellos descriptos como compuestos I en la presente documentación, y se prefieren los compuestos que se indican como preferidos en la presente documentación

En particular, en los compuestos de la invención que tienen una actividad mixta, R^1 no es H. Preferiblemente, R^1 se selecciona entre C_1-C_4-alquilo, en particular metilo, etilo o particularmente propilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, en particular 3-fluoropropilo o 2-fluoropropilo, C_3-C_4-alquenilo, en particular alilo, ciclopropilmetilo o bencilo. En un aspecto particularmente preferido, R^1 es propilo.

G preferiblemente es CH_2 y n preferiblemente es 1.

A preferiblemente es 1,4-fenileno, en particular 1,4-fenileno no sustituido.

E preferiblemente es NH.

Ar preferiblemente es un grupo (A) o (F).

R^a preferiblemente es halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alcoxilo, C_1-C_4-alcoxilo fluorado o un anillo heterocíclico de 5 ó 6

miembros no saturado o saturado. R^b y R^c preferiblemente se seleccionan entre H, halógeno y C_1-C_4-haloalcoxilo.

R^d preferiblemente es halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado o un anillo de heteroarilo de 5 ó 6 miembros que no está sustituido o contiene un sustituyente seleccionado entre C_1-C_4-alquilo y C_1-C_4-alquilo fluorado. Los anillos de hetarilo de 6 miembros preferidos contienen uno o dos átomos de nitrógeno (donde los particularmente preferidos son el piridilo y el pirimidilo), y en particular, un átomo de nitrógeno. Los anillos de hetarilo de 5 miembros preferidos contienen un átomo de nitrógeno, y opcionalmente contienen uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S.

k preferiblemente es 0, o en particular 1.

El compuesto que tiene una afinidad "mixta" por el receptor de dopamina D_3 y el receptor $5HT_6$ preferiblemente tiene una constante de unión K_i por el receptor de dopamina D_3 de a lo sumo 150 nM, y por el receptor $5HT_6$, de a lo sumo 150 nM. Más preferiblemente, el compuesto que tiene afinidad por el receptor de dopamina D_3 y el receptor $5HT_6$ tiene una constante de unión K_i por el receptor de dopamina D_3 de a lo sumo 100 nM, y por el receptor $5HT_6$, de a lo sumo 100 nM. Aún más preferiblemente, el compuesto que tiene afinidad por el receptor dopamina D_3 y el receptor $5HT_6$ tiene una constante de unión K_i por el receptor de dopamina D_3 de a lo sumo 50 nM, y por el receptor $5HT_6$, de a lo sumo 50 nM.

Los trastornos que tienen un impacto dopaminérgico y serotoninérgico son los trastornos que responden a la modulación del receptor de dopamina D_3 y el receptor $5HT_6$. En particular, los trastornos que tienen un impacto dopaminérgico y serotoninérgico son alteraciones cognitivas, y específicamente

alteraciones cognitivas asociadas con la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia.

Los siguientes ejemplos tienen por objeto explicar la invención sin limitarla.

Los compuestos se caracterizaron por NMR de protón en d_6-dimetilsulfóxido o d-cloroformo, si no se establece lo contrario, en un instrumento de NMR a 400 MHz o 500 MHz (Bruker AVANCE), por espectrometría de masa, generalmente registrada por HPLC-MS en un gradiente rápido en material C18 (ionización con chorro de electrones en modo (ESI)), o por su punto de fusión.

Las propiedades de resonancia magnética nuclear (NMR) hacen referencia a las desviaciones químicas (δ) expresadas e partes por millón (ppm). El área relativa de las desviaciones en el espectro de ^1H NMR corresponde a la cantidad de átomos de hidrógeno para un tipo funcional particular en la molécula. La naturaleza de la desviación, 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).

Ejemplos de Preparación:

I. Preparación de intermediarios

a. Preparación de cloruros de sulfonilo

a.1 cloruro de 3-Bromo-4-trifluorometoxi-bencensulfonilo

Se disolvieron 2,0 g de 1-bromo-2-(trifluoro-metoxi)benceno (8,3 mmol) en 30 ml de diclorometano. A 0-5°C, se agregaron 1,06 g de ácido clorosulfónico (9,13 mmol), disuelto en 3 ml de diclorometano, por goteo.

La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se agregaron otros 5,5 equivalentes de clorosulfónico en diclorometano para completar la reacción. Se sometió a tratamiento posterior y cromatografía en gel de sílice con n-heptano-diclorometano (6:4) como eluyente para dar 2,19 g del compuesto del título.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] 8,3 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,5 (dd, 1H).

b. Preparación de 3-(3-aminofenil)-pirrolidinas

b.1 1-(Metoxicarbonil)-3-(3-aminofenil)-pirrolidina

b.1.1 1-(Metoxicarbonil)-pirrolina

En un recipiente de 5 l ajustado con un agitador mecánico y una termocupla, se cargaron 500g de carbonato de potasio en polvo, 2,5 l de diclorometano, y se comenzó la agitación. La suspensión resultante se enfrió a 0 °C. Se cargaron 300 g de dialilamina lentamente. Se observó una reacción levemente exotérmica. Consecutivamente, se cargaron 292,95 g de metilcloroformato en 500 ml de CH_2Cl_2 a un embudo de adición y la solución se agregó lentamente a la amina a lo largo de un período de 1 hora. La temperatura se mantuvo por debajo de 10 °C. Luego, la mezcla de reacción se dejó subir la temperatura hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de filtrar la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite, la almohadilla de filtrado se lavó con diclorometano. La solución en diclorometano se lavó con agua y se secó sobre $MgSO_4$. La concentración bajo vacío dio el producto en forma de un aceite amarillo. La purificación adicional se logró por destilación al vacío. A aproximadamente 10 –12 mm de Hg, se recogieron tres fracciones a 50 – 61

°C, 61 – 85 °C, y 85 – 90 °C. Las segunda y tercera fracción se identificaron por NMR como la dialilamina N-protegida deseada.

La N-carbometoxidialilamina obtenida (400 g) se disolvió en 1,5 l de diclorometano purgado con nitrógeno durante 10 minutos burbujeando nitrógeno a través de la solución agitada. En un recipiente de 5 l ajustado con un agitador mecánico y un embudo de adición, se cargó catalizador de Grubb (dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)stirilrutenio) (3 g, 3,9 mmol) bajo una purga constante. Se agregó diclorometano y la solución oscura resultante se agitó a temperatura ambiente con burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos. La solución de N-carbometoxidialilamina se agregó a la soución del catalizador a lo largo de un período de 2 horas. Una vez completa la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. Luego, la mezcla de reacción se concentró a un aceite, que se purificó consecutivamente por destilación al vacío. El producto deseado se obtuvo como un líquido transparente incoloro con punto de ebullición a aproximadamente 90 °C (10 mm de Hg) El análisis por NMR fue consistente con la estructura esperada.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 5,8-5,75 (m, 2H); 4,1 (m, 2H), 4,13 (m, 2H); 3,72 (s, 3H)

b,1.2 1-(Metoxicarbonil)-3-(3-aminofenil)-pirrolidina

Un recipiente de 3 bocas se enjuagó con nitrógeno durante 10 minutos. Se cargaron acetato de paladio y tri-o-tolilfosfina al recipiente bajo una purga suave con nitrógeno. La dimetilformamida anhidra volvió a purgarse con nitrógeno burbujeando nitrógeno durante varios minutos, y luego se cargó al catalizador $Pd(OAc)_2$ y fosfina, con una purga de nitrógeno pasando a través del recipiente. Consecutivamente, también se cargaron diisipropiletilamina, la

pirrolina obtenida en el Ejemplo b,1,1, 1-iodo-3-nitrobenceno, y carbonato de plata (II) al recipiente. La mezcla de reacción se agitó y se calentó bajo nitrógeno hasta 100 °C durante 6 horas. Después de aproximadamente 9 horas, la reacción resultó completa (análisis por TLC). Una vez enfriada la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante la noche, se neutralizó con carbonato de sodio 10% y se extrajo con MTBE (metil-ter-butiléter) tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentró . El exceso de olefina se eliminó por destilación al vacío. El residuo oscuro se disolvió en MTBE, se cargó en una columna de sílice y se sometió a cromatografía con MTBE:heptano, gradiente desde 1:9 a 2:8.

Luego se suspendieron 2,05 g del producto pirrolina eluido en porciones en 95 ml de metanol y se hidrogenó utilizando 0,14 g de catalizador de Wilkinson ($RhCl(PPh_3)_3$; 2 mol%) a temperatura ambiente y 40 psi de presión de hidrógeno para dar 1-(metoxicarbonil)-3-(3-nitrofenil)-pirrolidina.

El producto luego se sometió a tratamiento ácido (HCl en metanol, TFA) para dar el compuesto del título.

CI-MS: 221,2 $[M+H]^+$

c. Preparación de precursores enantioméricamente puros

c.1 (S)- y (R)-1-Bencil-3-(3-nitrofenil)-pirrolidina

Se hizo reaccionar 3-nitrostireno con 2,5 equivalentes molar de bencilmetoximetiltrimetilsililmetilamina en diclorometano en presencia de ácido trifluoroacético.

A 54 g del clorhidrato de 1-bencil-3-(3-nitrofenil)-pirrolidina racémico (48 de la base libre) disuelto en etanol se agregó 1 equivalente molar de ácido L-tartárico. El tartrato precipitado se aisló y se recristalizó 4 veces en metanol. La

sal así purificada se aisló, se disolvió y se convirtió a la pirrolidina libre. Se obtuvieron 24,9 g de (S)-1-bencil-3-(3-nitrofenil)-pirrolidina que tenía >99%ee. Los productos combinados del filtrado del proceso de resolución se concentraron, se neutralizó y se sometió al tratamiento mencionado, pero usando ácido D-tartárico en lugar de la forma L. Se obtuvieron 17,5 g de (R)-1-bencil-3-(3-nitrofenil)-pirrolidina que tenía >99%ee.

II. *Preparación de los compuestos I*

EJEMPLO 1

3-Trifluorometoxi-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida y su clorhidrato

1.1 dimetiléster de ácido (S)-2-Fenil-succínico

Se disolvieron 5 g de ácido (S)-2-fenilsuccínico (25,75 mmol) en 50 ml de metanol. A 4°C, se agregaron 4,7 ml de cloruro de tionilo (64,37 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h, los solventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo restante se disolvió en dietiléter, se lavó una vez con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, volvió a extraerse con dietiléter, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó a sequedad para dar 5,8 g del producto deseado. ESI-MS: 223,1 $[M+H]^+$

1.2 (S)-2-Fenil-butan-1,4-diol

Se suspendieron 2,54 g de hidruro de aluminio y litio (66,95 mmol) bajo enfriamiento con hielo en 25 ml de tetrahidrofurano. Se agregaron 5,8 g de dimetiléster de ácido (S)-2-fenilsuccínico (25,75 mmol) disuelto en 25 ml de tetrahidrofurano lentamente a 5-10°C. Se continuó la agitación durante 15 minutos y luego se agregaron 15 ml de tetrahidrofurano/agua (1:1) por goteo.

La suspensión se ajustó a pH 3-4 con ácido clorhídrico conc., se filtró y el filtro se lavó con diclorometano. El filtrado se evaporó a sequedad, se recogió en dietiléter, se lavó con solución saturada de carbonato ácido de sodio, volvió a extraerse con dietiléter, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 4,2 g del diol. ESI-MS: 189,1 $[M+Na]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 7,25-7,4 (m, 2H), 7,15-7,3 (m, 3H), 4,2-4,35 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,1-2,3 (m, 3H).

1.3 (S)-4-metansulfoniloxi-3-fenil-butiléster de ácido metansulfónico

Se disolvieron 4,19 g de (S)-2-fenil-butan-1,4-diol (25,21 mmol) en 50 ml de diclorometano. Se agregaron 10,53 ml de trietilamina (75,6 mmol), y, bajo enfriamiento con hielo, 5 ml de cloruro de metansulfonilo (64,34 mmol). Se continuó la agitación durante 15 minutos y luego se agregaron 40 ml de agua. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 8,37 g del producto

1.4 (S)-3-fenil-1-propil-pirrolidina

Se disolvieron 2,0 g de (S)-4-metansulfoniloxi-3-fenil-butiléster de ácido metansulfónico (5,51 mmol) en 5 ml de n-propilamina (60,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente, se agregó dietiléter, la fase orgánica se lavó dos veces con agua. La fase acuosa volvió a extraerse una vez con dietiléter, las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 1,09 g del producto. ESI-MS: 190,1 $[M+H]^+$

1.5 (S)-3-(4-Nitro-fenil)-1-propil-pirrolidina

Se disolvió 0,3 g de (S)-3-fenil-1-propil-pirrolidina (1,48 mmol) en 2 ml de ácido sulfúrico conc. bajo argón y enfriamiento con hielo. Se agregaron 165,16 mg de nitrato de potasio (1,63 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos bajo enfriamiento con hielo, durante 15 h a temperatura ambiente, y se volcó sobre hielo picado. La solución acuosa se alcalinizó con hidróxido de sodio 25 %, se extrajo tres veces con dietiléter, la fase acuosa volvió a extraerse una vez con dietiléter, las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 0,326 g de un aceite parduzco. Una segunda reacción dio otros 0,919 g del producto deseado. ESI-MS: 235,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 8,15 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 3,4-3,5 (m, 1H), 2,9-3,0 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,3-2,6 (m, 4H), 1,8-1,9 (m, 1H), 1,5-1,65 (m, 3H), 0,95 (m, 3H).

1.6 (S)-3-(4-Amino-fenil)-1-propil-pirrolidina

Se disolvieron 0,907 g de (S)-3-(4-nitro-fenil)-1-propil-pirrolidina (3,59 mmol) en 20 ml de metanol, se agregaron 7,0 g de dicloruro de estaño (31,02 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 1 h. El metanol se evaporó, se agregaron 60 ml de hidróxido de sodio 1 N y diclorometano, y se separaron las fases luego de una agitación extensiva. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las capas orgánicas se combinadon, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 0,744 g del compuesto amino crudo. ESI-MS: 205,2 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 6,9 (d, 2H), 6,45 (d, 2H), 4,7 (s, ancho, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,25-2,45 (m, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,4-1,5 (m, 2H), 0,85 (m, 3H).

1.7 3-Trifluorometoxi-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida y su clorhidrato

Se disolvieron 0,4 g de (S)-3-(4-amino-fenil)-1-propil-pirrolidina (1,96 mmol) y 0,455 g de cloruro de 3-trifluorometoxi-fenilsulfonilo disponible comercialmente (1,86 mmol) en 15 ml de tetrahidrofurano. Se agregaron 0,82 ml de trietilamina (5,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida, el residuo se trató con agua y se ajustó a un pH alcalino con solución de hidróxido de sodio. La capa acuosa se extrajo tres veces con dietiléter, las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/metanol (2,5-3%) como eluyente, dando 0,225 g del producto purificado.

ESI-MS: 429,15 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] 7,7 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 5,3 (bs, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

Este material se disolvió en 15 ml de dietiléter y 1 ml de diclorometano, se agregó 0,61 ml de HCl 1 N en dietiléter, y después de la formación de un precipitado, la suspensión se evaporó bajo presión reducida para dar 0,235 g de un precipitado blanco. EJEMPLO 2

4-Bromo-3-fluoro-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida
Se obtuvieron 0,289 g del producto deseado siguiendo el procedimiento sintético descrito para 3-trifluorometoxi-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida utilizando cloruro de 4-bromo-3-fluro-bencen-sulfonilo disponible comercialmente.
ESI-MS: 441,0 / 443,0 $[M+H]^+$
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 7,65 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,35-2,5 (m, 3H), 2,3 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,5 (m, 2H), 0,9 (m, 3H).

EJEMPLO 3

4-Bromo-3,6-difluoro-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida
Se obtuvieron 0,131 g del producto deseado siguiendo el procedimiento sintético descrito para 3-trifluorometoxi-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida utilizando cloruro de 4-bromo-3,6-difluoro-bencensulfonilo disponible comercialmente.
ESI-MS: 459,0 / 461,0 $[M+H]^+$
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 7,55 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 4,7 (s, muy ancho, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,4-2,6 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 0,85 (m, 3H).

EJEMPLO 4

3-Trifluorometil-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida
Se obtuvieron 0,11 g del producto deseado siguiendo el procedimiento sintético descrito para 3-trifluorometoxi-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-

bencensulfonamida utilizando cloruro de 3-trifluorometil-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 427,2 $[M+H]^+$

EJEMPLO 5

Clorhidrato de 3,4-difluoro-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

ESI-MS: 381,2 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 11,25 (bd, 1H), 10,55 (m, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 3,2-3,8 (m, 5H), 2,9-3,15 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,7 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 6

N-(3-Pirrolidin-3-il-fenil)-3-trifluorometoxi-bencensulfonamida

6.1 metiléster de ácido 3-[3-(3-Trifluorometoxi-bencensulfonilamino)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico

Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito para 3-trifluorometoxi-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida haciendo reaccionar 1-(Metoxicarbonil)-3-(3-aminofenil)-pirrolidina como se obtiene en el ejemplo b,1 con cloruro de 3-trifluorometoxi-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 445,1 $[M+H]^+$

6.2 N-(3-Pirrolidin-3-il-fenil)-3-trifluorometoxi-bencensulfonamida

Se disolvió metiléster de ácido 3-[3-(3-Trifluorometoxi-bencensulfonilamino)-fenil]-pirrolidin-1-carboxílico (0,105 g; 0,24 mmol) en 2,5 ml etanol y se agregaron 0,9 ml de HCl concentrado. La mezcla de reacción se calentó en un sistema de microondas (CEM) a 90-150°C durante varias horas hasta

consumirse el material de partida. La mezcla luego se concentró al vacío y la fase acuosa ácida se extrajo dos veces con dietiléter. La fase acuosa se ajustó a pH 9 con NaOH acuoso 1 N, se extrajo tres veces con dietiléter, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó a sequedad para dar 45 mg del producto.

ESI-MS: 387,15 $[M+H]^+$

EJEMPLO 7

N-((S)-3-Pirrolidin-3-il-fenil)-3-trifluorometoxi-bencensulfonamida

7.1 (S)-1-Bencil-3-(3-amino-fenil)-pirrolidina

Se disolvió (S)-1-bencil-3-(3-nitro-fenil)-pirrolidina (1 g, 3,54 mmol) en metanol, se agregaron 4,5 g de dicloruro estannoso (19,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h bajo condiciones de reflujo. Al consumirse el material de partida, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se trató con una mezcla de NaOH acuoso 1 N/acetato de etilo y se filtró sobre celite. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 0,75 g de un aceite amarillento.

7.2 N-[3-((S)-1-Bencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometoxi-bencensulfonamida

Se disolvieron (S)-1-bencil-3-(3-amino-fenil)-pirrolidina (0,4 g, 1,59 mmol) y cloruro de 3-trifluorometoxi-bencensulfonilo disponible comercialmente (0,39 g, 1,5 mmol) en 30 ml tetrahidrofurano. Se agregaron 0,66 ml de trietilamina (3,75 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se trató con agua/dietiléter. Después de ajustar la fase acuosa a pH alcalino con NaOH acuoso 1 N, la capa acuosa se extrajo con dietiléter y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando un sistema de cromatografía semi-automatizada Isco Companion para dar 0,512 g del compuesto deseado.

ESI-MS: 477,1 $[M+H]^+$

7.3 N-((S)-3-Pirrolidin-3-il-fenil)-3-trifluorometoxi-bencensulfonamida

Se disolvió N-[3-((S)-1-Bencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometoxi-bencensulfonamida (0,5 g, 1,05 mmol) en ácido acético glacial y se agregó Pd sobre carbón 10% bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción luego se hidrogenó durante 5 h a 70°C. Consecutivamente, el catalizador se eliminó por filtración sobre celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con agua y el pH se ajustó a pH alcalino con NaOH acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y una vez con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El sólido blanco restante se trituró con 10 ml de dietiléter, y el precipitado se filtró y se secó para dar 0,18 g del compuesto del título.

ESI-MS: 387,0 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO): δ [ppm] 7,75 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 3H), 2,7 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,7 (m, 1H).

EJEMPLO 8

N-[4-Metoxi-3-(1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometoxi-bencensulfonamida

8.1 1-[3-(2-Metoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona

Se disolvió 3-(2-metoxi-fenil)-pirrolidina disponible comercialmente (1,64 g, 9,25 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano, se agregaron 1,873 g de trietilamina (18,51

mmol), y después de enfriar a 0-5°C, se agregó 1,325 g de anhídrido de ácido propiónico (10,18 mmol), disuelto en tetrahidrofurano, por goteo. Después de agitar durante 30 minutos, el material de partida se consumió, y se agregaron 2 ml de amoníaco 7 N en metanol. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, los solventes se evaporaron bajo presión reducida, el residuo se trató con dietiléter, se lavó una vez con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó nuevamente para dar 2,2 g del producto deseado.

ESI-MS: 234,1 $[M+H]^+$

8.2 1-[3-(2-Metoxi-5-nitro-fenil)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona

Se disolvió 1-[3-(2-Metoxi-fenil)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona (0,7 g; 3 mmol) en 10 ml de nitrometano. A entre –5°C y –10°C, se agregaron una mezcla de 0,290 g de ácido nítrico, 0,5 g de agua y 5,52 g de ácido sulfúrico en 25 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante otra 1 h a baja temperatura y 16 h a temperatura ambiente. Se agregó hielo, la mezcla de reacción se ajustó a pH alcalino con NaOH acuoso 50%, y la fase acuosa se extrajo dos veces con dietiléter. Las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 0,85 g del producto deseado como una mezcla de isómeros y pequeñas cantidades del derivado dinitro que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

ESI-MS: 279,1 $[M+H]^+$

8.3 1-[3-(2-Metoxi-5-amino-fenil)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona

Se disolvió 1-[3-(2-Metoxi-5-nitro-fenil)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona (0,85 g; 3,05 mmol) en 50 ml metanol. Se agregaron 3,65 g de dicloruro estannoso (16,18

mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h bajo condiciones de reflujo. Al consumirse el material de partida, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se trató con una mezcla de NaOH acuoso 1 N/acetato de etilo y se filtró. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 0,44 g de producto crudo que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

ESI-MS: 249,1 $[M+H]^+$

8.4 N-[4-Metoxi-3-(1-propionil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometoxi-bencensulfonamida

Se hicieron reaccionar 1-[3-(2-Metoxi-5-amino-fenil)-pirrolidin-1-il]-propan-1-ona (0,44 g, 1,77 mmol) y cloruro de 3-trifluorometoxi-bencensulfonilo disponible comercialmente (0,23 g, 0,89 mmol) según se ha descrito, para dar, después de la purificación por cromatografía en gel de sílice utilizando un instrumento ISCO Companion, 0,198 g del compuesto deseado.

ESI-MS: 473,1 $[M+H]^+$

8.5 N-[4-Metoxi-3-(1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometoxi-bencensulfonamida

Se disolvió N-[4-Metoxi-3-(1-propionil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometoxi-bencensulfonamida (0,19 g, 0,4 mmol) en 15 ml de tetrahidrofurano y se agregaron 2 ml de complejo boranotetrahidrofurano en tetrahidrofurano 1 M por goteo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos, se agregaron 2 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 N y la mezcla se sometió nuevamente a reflujo durante 3 h. Después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente, el solvente se evaporó, el residuo se trató con agua y el

pH se ajustó a pH alcalino con NaOH acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo dos veces con dietiléter, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se evaporó. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna cromabond utilizando 0-5% diclorometano/metanol como eluyente, para dar 0,077 mg del compuesto del título.

ESI-MS: 459,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 7,65 (d, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,5 (s, ancho, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,3-2,5 (varios m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,5 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 9

(3-Azetidin-3-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

Siguiendo el mismo procedimiento al descrito en el Ejemplo 1,7, se acopló 3-(3-aminofenil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo (100 mg, 0,40 mmol) con cloruro de 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfonilo (118 mg, 0,42 mmol) para dar 3-(3-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfonamido)fenil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo (140 mg, 71%).

ESI-MS: 437,0 $[M+H]^+$

Se agitó 3-(3-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfonamido)fenil)azetidin-1-carboxilato de ter-Butilo (140 mg, 0,28 mmol) en ácido fórmico (3 ml) a 0°C durante 3 h. La solución se concentró, se disolvió en agua, se agregó HCl concentrado y la solución se concentró por liofilización para dar el compuesto del título (113 mg, 93 %) como una espuma blanca.

ESI-MS: 393,0 $[M+H]^+$

Los compuestos de los Ejemplos 10 a 32 se prepararon siguiendo el mismo procedimiento.

EJEMPLO 10

N-(3-Azetidin-3-il-fenil)-3-(2-metil-tiazol-4-il)-bencensulfonamida

ESI-MS: 386,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 11

N-(4-Azetidin-3-il-fenil)-3-trifluorometil-bencensulfonamida

ESI-MS: 357,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 12

(3-azetidin-3-il-fenil)-amida de ácido tiofen-2-sulfónico

ESI-MS: 294,9 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) : δ (ppm) 3,82 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,68 (d, 1H).

EJEMPLO 13

N-(3-Azetidin-3-il-fenil)-3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida

ESI-MS: 425,0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) : δ (ppm) 3,93 (m, 3H), 4,15 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).

EJEMPLO 14

N-(3-Azetidin-3-il-fenil)-2,5-dimetoxi-bencensulfonamida

ESI-MS: 349,0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) : δ (ppm) 3,78 (m, 2H), 3,70 (m, 3H), 3,91 (m, 3H), 6,94 (t, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,23 (d, 1H).

EJEMPLO 15

N-(3-Azetidin-3-il-fenil)-3-fluoro-bencensulfonamida

ESI-MS: 306,9 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) : δ (ppm) 3,81 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,56 (m, 1H).

EJEMPLO 16

(3-azetidin-3-il-fenil)-amida de ácido 2,5-dicloro-tiofen-3-sulfónico

ESI-MS: 362,9 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) : δ (ppm) 3,93 (m, 3H), 4,14 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,10 (s, 1H).

EJEMPLO 17

N-(3-Azetidin-3-il-fenil)-3-cloro-bencensulfonamida

ESI-MS: 322,9 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) : δ (ppm) 3,86 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 6,87 (t, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,72 (m, 2H).

EJEMPLO 18

N-(3-Azetidin-3-il-fenil)-3,5-dicloro-bencensulfonamida

ESI-MS: 356,9 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) : δ (ppm) 3,90 (m, 3H), 4,11 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,62 (m, 2H).

EJEMPLO 19

N-(3-Azetidin-3-il-fenil)-3-metil-bencensulfonamida

ESI-MS: 303,0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) : δ (ppm) 2,31 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,93 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,57 (s, 1H).

EJEMPLO 20

N-(3-Azetidin-3-il-fenil)-5-bromo-2-metoxi-bencensulfonamida

ESI-MS: 399,0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) : δ (ppm) 3,78 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,91 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,80 (s, 1H).

EJEMPLO 21

(3-azetidin-3-il-fenil)-amida de ácido 5-bencensulfonil-tiofen-2-sulfónico

ESI-MS: 435,0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) : δ (ppm) 3,91 (m, 3H), 4,14 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,80 (s, 1H).

EJEMPLO 22

N-(3-Azetidin-3-il-fenil)-2-metoxi-5-metil-bencensulfonamida

ESI-MS: 333,0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) : δ (ppm) 1,78 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,81 (m, 3H), 4,14 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,80 (s, 1H).

EJEMPLO 23

(3-azetidin-3-il-fenil)-amida de ácido 5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofen-2-sulfónico

ESI-MS: 417,1 $[M-H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) : δ (ppm) 3,85 (s, 3H), 3,91 (m, 3H), 4,10 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,58 (m, 1H).

EJEMPLO 24

N-(3-Azetidin-3-il-fenil)-3-ciano-bencensulfonamida

ESI-MS: 313,9 $[M+H]^+$

EJEMPLO 25

N-(3-Azetidin-3-il-fenil)-3-metoxi-bencensulfonamida

ESI-MS: 319,0 $[M+H]^+$

EJEMPLO 26

(4-azetidin-3-il-fenil)-amida de ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

ESI-MS: 393,3 $[M+H]^+$

EJEMPLO 27

N-(4-Azetidin-3-il-fenil)-4-fluoro-3-oxazol-4-il-bencensulfonamida ESI-MS: 374,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 28

N-(4-Azetidin-3-il-fenil)-4-fluoro-3-oxazol-5-il-bencensulfonamida

ESI-MS: 374,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 29

N-(3-Azetidin-3-il-fenil)-3-difluorometoxi-bencensulfonamida

ESI-MS: 355,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 30

N-(4-Azetidin-3-il-fenil)-3-difluorometoxi-bencensulfonamida

ESI-MS: 355,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 31

N-(3-Azetidin-3-il-fenil)-3-trifluorometil-bencensulfonamida

ESI-MS: 357,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 32

N-(3-Azetidin-3-il-fenil)-3-trifluorometoxi-bencensulfonamida

ESI-MS: 373,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 33

(4-azetidin-3-il-fenil)-metil-amida de ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico

Se agitó 3-(4-(5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofen-2-sulfonamido)fenil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo (216 mg, 0,44 mmol) en THF (5 ml) y se agregó NaH (25 mg, 0,53 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, se agregó ioduro de metilo (0,028 ml, 0,44 mmol) y se continuó la agitación durante 116 h. La solución se concentró al vacío, se disolvió en agua (pH 11) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO4), se filtró y se concentró para dar 3-(4-(5-cloro-N,3-dimetilbenzo[b]tiofen-2-sulfonamido)fenil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo (= compuesto de partida metilado en el N de amido) (185 mg, 83 %).

ESI-MS: 508,1 $[M+H]^+$

Se agitó 3-(4-(5-cloro-N,3-dimetilbenzo[b]tiofen-2-sulfonamido)fenil)azetidin-1-carboxilato de ter-butilo (185 mg, 0,36 mmol) en ácido fórmico (3 ml) a 0°C durante 3,5 h. La solución se concentró, se disolvió en agua, se agregó HCl concentrado y la solución se concentró por liofilización para dar el compuesto del título (144 mg, 87 %) como una espuma blanca.

ESI-MS: 408,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 34

3-((S)-2,2-Difluoro-1-metil-etil)-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

Siguiendo el mismo procedimiento al descrito en el Ejemplo 1,7, se acopló (S)-3-(4-amino-fenil)-1-propil-pirrolidina con cloruro de (S)-3-(1,1-difluoropropan-2-il)bencen-1-sulfonilo para dar el compuesto del título.

ESI-MS: 424,1 $[M+H]^+$

Los compuestos de los Ejemplos 35 a 58 se prepararon siguiendo el mismo procedimiento.

EJEMPLO 35

[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-isoxazol-5-il-tiofen-2-sulfónico

ESI-MS: 418,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 36

[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-isoxazol-3-il-tiofen-2-sulfónico

ESI-MS: 418,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 37

[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-oxazol-5-il-tiofen-2-sulfónico

ESI-MS: 418,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 38

3-((S)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

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

EJEMPLO 39

[4-(1-propil-azetidin-3-il)-fenil]-amida de ácido tiofen-2-sulfónico

Siguiendo el mismo procedimiento al descrito en el Ejemplo 1,7, se acopló 4-(1-propilazetidin-3-il)anilina con cloruro de tiofen-2-sulfonilo para dar el compuesto del título.

ESI-MS: 337,0 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ (ppm) 0,88 (t, 3H), 1,45 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,97 (m, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,84 (m, 1H).

EJEMPLO 40

2,5-Dicloro-N-[4-(1-propil-azetidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

ESI-MS: 400,8 $[M+H]^+$

EJEMPLO 41

N-[4-(1-Propil-azetidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida

ESI-MS: 400,8 $[M+H]^+$

EJEMPLO 42

N-[4-(1-Propil-azetidin-3-il)-fenil]-3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida

ESI-MS: 467,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 43

2,5-Dimetil-N-[4-(1-propil-azetidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

ESI-MS: 359,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 44

3-Cloro-4-fluoro-N-[4-(1-propil-azetidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

ESI-MS: 383,0 $[M+H]^+$

EJEMPLO 45

3-Fluoro-N-[4-(1-propil-azetidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida ESI- ESI-MS:

349,0 $[M+H]^+$ 349,1

EJEMPLO 46

[4-(1-propil-azetidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 2,5-dicloro-tiofen-3-sulfónico

ESI-MS: 404,9 $[M+H]^+$

EJEMPLO 47

[4-(1-propil-azetidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-sulfónico

ESI-MS: 370,9 $[M+H]^+$

EJEMPLO 48

3-Cloro-N-[4-(1-propil-azetidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

ESI-MS: 365,1$[M+H]^+$

EJEMPLO 49

3,5-Dicloro-N-[4-(1-propil-azetidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

ESI-MS: 400,8 $[M+H]^+$

EJEMPLO 50

3-Metil-N-[4-(1-propil-azetidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

ESI-MS: 345,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 51

2,3-Dicloro-N-[4-(1-propil-azetidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

ESI-MS: 400,8 $[M+H]^+$

EJEMPLO 52

3-Bromo-N-[4-(1-propil-azetidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

ESI-MS: 410,9 $[M+H]^+$

EJEMPLO 53

[4-(1-propil-azetidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-isoxazol-3-il-tiofen-2-sulfónico

ESI-MS: 404,0 $[M+H]^+$

EJEMPLO 54

3,4-Difluoro-N-[4-(1-propil-azetidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida ESI-MS: 367,0 $[M+H]^+$

EJEMPLO 55

3-Ciano-N-[4-(1-propil-azetidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

ESI-MS: 356,3 $[M+H]^+$

EJEMPLO 56

4-Fluoro-3-oxazol-4-il-N-[4-(1-propil-azetidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

ESI-MS: 416,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 57

4-Fluoro-3-oxazol-4-il-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

ESI-MS: 430,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 58

4-Fluoro-3-oxazol-5-il-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

ESI-MS: 430,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 59

clorhidrato de [4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-sulfónico

59.1 dimetiléster de ácido (S)-2-Fenil-succínico

Se disolvieron 5 g de ácido (S)-2-fenilsuccínico (25,75 mmol) en 50 ml de metanol. A 4°C, se agregaron 4,7 ml de cloruro de tionilo (64,37 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h, los

solventes se evaporaron bajo presión reducida. El residuo restante se disolvió en dietiléter, se lavó una vez con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, volvió a extraerse con dietiléter, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó a sequedad para dar 5,8 g del producto deseado. ESI-MS: 223,1 $[M+H]^+$

59.2 (S)-2-Fenil-butan-1,4-diol

Se suspendieron 2,54 g de hidruro de aluminio y litio (66,95 mmol) bajo enfriamiento con hielo en 25 ml de tetrahidrofurano. Se agregaron 5,8 g de dimetiléster de ácido (S)-2-fenilsuccínico (25,75 mmol) disuelto en 25 ml de tetrahidrofurano lentamente a 5-10°C. Se continuó la agitación durante 15 minutos y luego se agregaron 15 ml de tetrahidrofurano/agua (1:1) por goteo. La suspensión se ajustó a pH 3-4 con ácido clorhídrico conc., se filtró y el filtro se lavó con diclorometano. El filtrado se evaporó a sequedad, se recogió en dietiléter, se lavó con solución saturada de carbonato ácido de sodio, volvió a extraerse con dietiléter, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 4,2 g del diol. ESI-MS: 189,1 $[M+Na]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 7,25-7,4 (m, 2H), 7,15-7,3 (m, 3H), 4,2-4,35 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,1-2,3 (m, 3H).

59.3 (S)-4-metansulfoniloxi-3-fenil-butiléster de ácido metansulfónico

Se disolvieron 4,19 g de (S)-2-fenil-butan-1,4-diol (25,21 mmol) en 50 ml de diclorometano. Se agregaron 10,53 ml de trietilamina (75,6 mmol), y 5 ml de cloruro de metansulfonilo (64,34 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Se continuó la agitación durante 15 minutos y luego se agregaron 40 ml de agua. La fase

orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 8,37 g del producto.

59.4 (S)-3-fenil-1-propil-pirrolidina

Se disolvieron 2,0 g de (S)-4-metansulfoniloxi-3-fenil-butiléster de ácido metansulfónico (5,51 mmol) en 5 ml de n-propilamina (60,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente, se agregó dietiléter, la fase orgánica se lavó dos veces con agua. La fase acuosa volció a extraerse una vez con dietiléter, las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 1,09 g del producto. ESI-MS: 190,1 $[M+H]^+$

59.5 (S)-3-(4-Nitro-fenil)-1-propil-pirrolidina

Se disolvió 0,3 g de (S)-3-fenil-1-propil-pirrolidina (1,48 mmol) en 2 ml de ácido sulfúrico conc. bajo argón y enfriamiento con hielo. Se agregaron 165,16 mg de nitrato de potasio (1,63 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos bajo enfriamiento con hielo, durante 15 h a temperatura ambiente, y se volcó sobre hielo picado. La solución acuosa se alcalinizó con hidróxido de sodio 25 %, se extrajo tres veces con dietiléter, la fase acuosa volvió a extraerse una vez con dietiléter, las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 0,326 g de un aceite parduzco. Una segunda reacción dio otros 0,919 g del producto deseado.

ESI-MS: 235,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ [ppm] 8,15 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 3,4-3,5 (m, 1H), 2,9-3,0 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,3-2,6 (m, 4H), 1,8-1,9 (m, 1H), 1,5-1,65 (m, 3H), 0,95 (m, 3H).

59.6 (S)-3-(4-Amino-fenil)-1-propil-pirrolidina

Se disolvieron 0,907 g de (S)-3-(4-nitro-fenil)-1-propil-pirrolidina (3,59 mmol) en 20 ml de metanol, se agregaron 7,0 g de dicloruro de estaño (31,02 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 1 h. El metanol se evaporó, se agregaron 60 ml de hidróxido de sodio 1 N y diclorometano, y se separaron las fases después de una agitación extensiva. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 0,744 g del compuesto amino crudo. ESI-MS: 205,2 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 6,9 (d, 2H), 6,45 (d, 2H), 4,7 (s, ancho, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,25-2,45 (m, 3H), 2,1 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,4-1,5 (m, 2H), 0,85 (m, 3H).

59.7 clorhidrato de [4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-sulfónico

Se disolvieron 400 mg g de clorhidrato de (S)-3-(4-amino-fenil)-1-propil-pirrolidina (1,66 mmol) y 435 mg de (0,33 mmol) de cloruro de 5-bromotiofen-2-sulfonilo (1,66 mmol) en 15 ml de tetrahidrofurano. Se agregaron 1,2 ml de trietilamina (8,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida, el residuo se trató con agua y se ajustó a un pH alcalino con solución de hidróxido de sodio. La capa acuosa se extrajo tres veces con dietiléter, las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el

solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice con diclorometano de etilo / metanol (0-6%) como eluyente, dando 45 mg del producto purificado. Este material se disolvió en 10 ml de dietiléter y se agregaron 0,055 ml de HCl 1 N en dietiléter, y después de la formación de un precipitado, la suspensión se evaporó bajo presión reducida para dar 50 mg de un precipitado blanco. ESI-MS: 431,0 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO): δ [ppm] 11,2 y 11,0 (2 s, ancho, 1H), 10,65 (m, 1H), 7,2-7,4 (varios m, 4H), 7,1 (m, 2H), 3,0-3,8 (varios m, 7H), 2,3 (m, 1H), 1,85-2,0 (m, 1H), 1,7 (m, 2H), 0,9 (m, 3H).

EJEMPLO 60

[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-propil-tiofen-2-sulfónico

El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 59 utilizando cloruro de 5-propil-tiofen-2-sulfonilo que a su vez se preparó a partir de 2-propil-tiofeno disponible comercialmente a través de la reacción con ácido clorosulfónico.

ESI-MS: 393,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] 7,3 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,5 (m, 3H), 2,3 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,5-1,7 (m, 4H), 0,9 (m, 6H).

EJEMPLO 61

clorhidrato de 3-Bromo-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-4-trifluorometoxi-bencensulfonamida

El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 59 utilizando cloruro de 3-bromo-4-trifluorometoxi-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 507,05/509,05 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 11,1-11,4 (ancho, 1H), 10,6 (ancho, 1H), 8,15 (s, 1H); 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,35 (d,1H), 7,3 (d, 1H), 7,1 (d, 2H), 3,2-3,8 (varios m, 4H), 2,95-3,15 (varios m, 3H), 2,8 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,7 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 62

[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-tiofen-2-sulfónico

El producto del título se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento sintético que el del Ejemplo 59 utilizando cloruro de 5-cloro-tiofen-2-sulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 385,0 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] 7,25 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 6,8 (d, 1H), 5,1 (bs, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,4-2,6 (varios m, 3H), 2,3 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 63

clorhidrato de N-(3-piperidin-3-il-fenil)-3-trifluorometoxi-bencensulfonamida

ESI-MS: 401,0 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,55 (ancho, 1H), 9,35 (ancho, 1H), 9,2 (ancho, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,2 (t, 1H), 7,0 (m, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,8-3,0 (m, 3H), 1,7-1,9 (m, 3H), 1,5-1,65 (m, 1H).

EJEMPLO 64

clorhidrato de 3-ciano-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 59 utilizando cloruro de 3-cianobencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 370,4 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,8 (ancho, 2H), 8,2 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,8 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,0-3,8 (varios m, 7H), 2,3 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,7 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 65

N-[3-((S)-1-Bencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida

El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 59 utilizando cloruro de 3-trifluorometil-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 461,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (s (1H), 7,9 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,2-7,4 (varios m, 6H), 7,15 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,75 (m, 1H),

EJEMPLO 66

clorhidrato de [4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-piridin-2-il-tiofen-2-sulfónico

El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 59 utilizando cloruro de 5-Piridin-2-il-tiofen-2-sulfonilo disponible comercialmente.

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

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,8-11,2 (ancho, 1H), 10,6 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,9 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,3-7-4 (m, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,0-3,15 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,7 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 67

N-[3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida

Una solución de N-[3-((S)-1-bencil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida (620 mg, 1,34 mmol) (Ejemplo 65) en metanol (30 ml) se hidrogenó utilizando un reactor de hidrogenación ThalesNano H-Cube® utilizando un cartucho catalizador de paladio sobre carbón 10%. Después de concentrar la solución bajo presión reducida, el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/metanol (1:1; 0:1) como eluyente, dando 328 mg del producto purificado.

ESI-MS: 371,0 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (MeOD, 400 MHz): δ [ppm] 7,9 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,7-6,85 (m, 3H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,7 (m, 1H).

EJEMPLO 68

clorhidrato de [4-((S)-1-alil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-piridin-2-il-tiofen-2-sulfónico

El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito para clorhidrato de [4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-sulfónico (Ejemplo 59) utilizando cloruro de 5-piridin-2-il-tiofen-2-sulfonilo disponible comercialmente y 4-((S)-1-alil-pirrolidin-3-il)-fenilamina.

ESI-MS: 426,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 69

clorhidrato de ((S)-4-pirrolidin-3-il-fenil)-amida de ácido 5-piridin-2-il-tiofen-2-sulfónico

Se disolvieron 36 mg de $Pd_2(dba)3$ (0,04 mmol) y 24 mg de 1,4-bis-(difenilfosfino)-butano (0,06 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 20 min, se agregaron [4-((S)-1-alil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-piridin-2-il-tiofen-2-sulfónico (235 mg, 0,55 mmol) (Ejemplo 68) y ácido 2-mercapto-benzoico (160 mg, 1,04 mmol), cada uno como solución en 3 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con HCl 0,5 N. La fase acuosa se ajustó a un pH alcalino con solución de hidróxido de sodio y luego se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía (Cromabond-C18) con H_2O/acetonitrilo (95:5; 0:100; 95:5)/0,1% ácido acético como eluyente. A una solución del aceite así obtenido en 2-propanol se agregó HCl en dietiléter. El sólido formado se filtró y se secó en uno horno de vacío para dar 8 mg del compuesto del título.

ESI-MS: 386,0 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 8,5 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,2-3,3 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,7-1,85 (m, 1H).

EJEMPLO 70

3-Bromo-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 59 utilizando cloruro de 3-bromo-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 423,0/425,0 $[M+H]^+$

EJEMPLO 71

N-[4-((S)-1-Propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-pirrolidin-1-il-bencensulfonamida

Se disolvieron 0,4 g de 3-Bromo-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida (0,94 mmol), 0,156 ml de pirrolidina (1,89 mmol), 160 mg de ter-butanolato de sodio (1,66 mmol) y 540 mg sulfato de sodio en 15 ml de tetrahidrofurano y se calentó a 50°C. Se agregaron 120 mg de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,19 mmol) y 85 mg de tri(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,09 mmol) y la reacción se agitó durante 4 h bajo reflujo. Después del tratamiento posterior, el material de partida convertido parcialmente se hizo reaccionar nuevamente bajo las mismas condiciones de reacción hasta completarse. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida, el residuo se trató con diclorometano y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol (0-20%) como eluyente utilizando un instrumento semi-automático ISCO companion, dando 0,309 g del producto purificado.

ESI-MS: 414,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] 7,2 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,0 (m, 3H), 6,8 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (m, 4H), 3,0 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,6 (m,

1H), 2,3-2,5 (varios m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,0 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,5 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 72

clorhidrato de 3-(2-Metil-pirrolidin-1-il)-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

Se obtuvieron 0,023 g del producto deseado siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 71.

ESI-MS: 428,2 / 443,0 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ [ppm] 10,8-11,2 (ancho, 1H), 10,2 (m, 1H), 7,2-7,35 (varios m, 3H), 7,1 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,7 (d, 1H), 2,9-3,9 (varios m, 8H), 2,3 (m, 1H), 1,8-2,1 (varios m, 4H), 1,6-1,75 (varios m, 3H), 1,0 (d, 3H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 73

clorhidrato de [4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-pirazol-1-il-tiofen-2-sulfónico

Se disolvieron 0,2 g de [4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-sulfónico (0,47 mmol), 0,038 g de pirazol (0,56 mmol), 0,005 g de Cu_2O (0,03 mmol), 0,015 g de salicilaldoxima (0,11 mmol) y 0,3 g de carbonato de cesio (0,93 mmol) en 3 ml de acetonitrilo y se calentó en un instrumento de microondas (CEM) a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celite, el filtrado se evaporó bajo presión reducida, el residuo se trató con diclorometano y agua, y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se evaporó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa dando 0,02 g del producto purificado.

ESI-MS: 417,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,65-11,0 (ancho, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,6 (s, 1H), 2,9-3,85 (varios m, 7H), 2,3-2,4 (m, 1H), 1,85-2,1 (m, 1H), 1,6-1,75 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 74

clorhidrato de [4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 4,5-dicloro-tiofen-2-sulfónico

El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 59 utilizando cloruro de 4,5-dicloro-tiofen-2-sulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 419/421 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,9-11,2 (ancho, 1H), 10,8 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,2-3,7 (varios m, 3H), 2,95-3,2 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,9-2,1 (m, 1H), 1,6-1,8 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 75

clorhidrato de [4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-[1,2,3]tiadiazol-4-il-tiofen-2-sulfónico

El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 59 utilizando cloruro de 5-[1,2,3]Tiadiazol-4-il-tiofen-2-sulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 435,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,55-10,85 (ancho, 1H), 10,6 (s, 1H), 9,7 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,2 (d, 2H), 3,2-3,8 (varios

m, 4H), 2,95-3,2 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,85-2,1 (m, 1H), 1,6-1,75 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 76

clorhidrato de [4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-trifluorometil-tiofen-2-sulfónico

Se preparó cloruro de 5-trifluorometil-tiofen-2-sulfonilo a partir de 2-trifluorometil-tiofeno disponible comercialmente por reacción con ácido clorosulfónico en diclorometano y cromatografía en gel de sílice consecutiva (^{1}H-NMR del cloruro de sulfonilo ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] 7,9 (1H, d), 7,5 (1H, d)).

ESI-MS: 419,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,8-11,1 (ancho, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,25-7,4 (m, ancho, 2H), 7,1-7,2 (d, 2H), 3,2-3,9 (varios m, 4H), 2,9-3,2 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 1,85-2,1 (m, 1H), 1,6-1,8 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 77

clorhidrato de N-[3-((S)-1-Metil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida

El producto se obtuvo después de la aminación reductiva de N-[3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida (del Ejemplo 67) con formaldehido y triacetoxiborohidruro de sodio en diclorometano en presencia de ácido acético.

ESI-MS: 385,0 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,5-11,0 (ancho, 2H), 7,9-8,1 (m, 3H), 7,8 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,1. (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 3,0-3,8 (m, 5H), 2,85 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 1,85-2,05 (m, 1H).

EJEMPLO 78

[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofen-2-sulfónico

El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 59 utilizando cloruro de 5-(2-Metil-tiazol-4-il)-tiofen-2-sulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 448,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 9,7-11,0 (ancho, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,2 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 2,6-2,7 (m, 2H), 2,3-2,5 (m, 3H), 2,1-2,2 (m, 1H), 1,6-1,7 (m, 1H), 1,4-1,5 (m, 2H), 0,8-0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 79

N-[3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenil]-2-fluoro-5-trifluorometil-bencensulfonamida

El producto se preparó como se describe para la síntesis de N-[3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida (Ejemplo 67). La desprotección del derivado de N-bencilo se logró por hidrogenación en H-cube™.

ESI-MS: 389,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 80

N-[3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-fluoro-5-trifluorometil-bencensulfonamida

El producto se preparó como se describe para la síntesis de N-[3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida (Ejemplo 67). La desprotección del derivado de N-bencilo se logró por hidrogenación en H-cube™.

ESI-MS: 389,0 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 7,8 (s, 1H), 7,7-7,8 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 5,8 (muy ancho, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,1-3,25 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

EJEMPLO 81

N-[3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenil]-4-fluoro-5-trifluorometil-bencensulfonamida

El producto se preparó como se describe para la síntesis de N-[3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida (Ejemplo 67). La desprotección del derivado de N-bencilo se logró por hidrogenación en H-cube™.

ESI-MS: 389,0 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 8,05 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 5,8 (muy ancho, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

EJEMPLO 82

N-[3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenil]-2-metoxi-5-trifluorometil-bencensulfonamida

El producto se preparó como se describe para la síntesis de N-[3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida (Ejemplo 67). La desprotección del derivado de N-bencilo se logró por hidrogenación en H-cube™.

ESI-MS: 401,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,85-6,95 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,0-3,4 (varios m, 4H); 2,65 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,6 (m, 1H).

EJEMPLO 83

3,5-Dibromo-4-(2-fluoro-etoxi)-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

El cloruro de sulfonilo correspondiente se preparó a partir de 2,6-dibromofenol disponible comercialmente por reacción con 1-bromo-2-fluoro-etano y carbonato de cesio y formación consecutiva del cloruro de sulfonilo por reacción con ácido clorosulfónico (^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) de cloruro de 3,5-dibromo-4(2-fluoro-etoxi)fenilsulfonilo: δ [ppm] 8,2 (s, 2H), 4,9 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,4 (m, 1H)).

ESI-MS: 565,0 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] 7,85 (s, 2H), 7,2 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,45-2,6 (m, 3H), 2,3 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 84

clorhidrato de 3-difluorometoxi-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

El producto del título se obtuvo siguiendo el mismo procedimiento sintético que el del Ejemplo 59 utilizando cloruro de 3-difluorometoxi-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 411,5 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,2-11,1 (muy ancho, 2H), 7,65 (m, 2H),7,5 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 3,1-3,8 (m, 5H), 3,1 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 1H), 1,6-1,75 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 85

5-bromo-2,4-difluoro-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 59 utilizando cloruro de 5-bromo-2,4-difluoro-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 459,0/461,0 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,9 (muy ancho), 8,1 (t, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,15-3,8 (m, 5H), 3,1 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 1H), 1,6-1,75 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 86

clorhidrato de 3-Bromo-2,4-difluoro-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 59 utilizando cloruro de 3-bromo-2,4-difluoro-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 459,4/461,4 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,9 (muy ancho), 7,9 (q, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,15-3,8 (m, 5H), 3,1 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 1H), 1,6-1,75 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 87

clorhidrato de N-[4-((S)-1-Propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida

El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 59 utilizando cloruro de 3,5-bis-trifluorometoxi-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 481,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,8 (muy ancho), 8,5 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,15-3,7 (m, 5H), 3,1 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 1H), 1,6-1,75 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 88

clorhidrato de 3-Bromo-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-5-trifluorometil-bencensulfonamida

El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 59 utilizando cloruro de 3-bromo-5-trifluorometil-bencensulfonilo disponible comercialmente.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,7 (muy ancho), 8,3 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,15-3,7 (m, 5H), 3,1 (m, 2H), 2,25-2,4 (m, 1H), 1,85-2,05 (m, 1H), 1,6-1,75 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 89

clorhidrato de N-[4-((S)-1-Propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-2,5-bis-trifluorometil-bencensulfonamida

El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 59 utilizando cloruro de 2,5-bis-trifluorometil-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 481,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,5-11,0 (muy ancho), 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,3 (ancho, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,2-3,8 (m, 4H), 2,9-3,1 (m, 3H), 2,25-2,4 (m, 1H), 1,8-2,05 (m, 1H), 1,6-1,75 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 90

clorhidrato de [4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5-Metil-tiofen-2-sulfónico

El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 59 utilizando cloruro de 5-metil-tiopen-2-sulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 365,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 11,1-11,2 (muy ancho), 10,85-11,0 (muy ancho), 10,4 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,1 (d, 2H), 6,8 (s, 1H), 3,2-3,8 (m, 4H), 2,95-3,2 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,25-2,4 (m, 1H), 1,85-2,1 (m, 1H), 1,6-1,75 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 91

2-Metoxi-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-5-trifluorometil-bencensulfonamida

El producto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 59 utilizando cloruro de 2-metoxi-5-trifluorometil-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 443,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,9 (muy ancho), 10,25 (muy ancho), 7,95 (m, 2H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,9-3,8 (varios m, 7H), 2,25-2,35 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 1H), 1,6-1,75 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 92

N-((R)-3-Pirrolidin-3-il-fenil)-3-trifluorometil-bencensulfonamida

El producto se preparó como se describe para la síntesis de N-[3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida (Ejemplo 67). La desprotección del derivado de N-bencilo se logró por hidrogenación en H-cube™.

ESI-MS: 371,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,0 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,05-2,2 (m, 1H), 1,6-1,75 (m, 1H).

EJEMPLO 93

3-(2-Metil-tiazol-4-il)-N-((S)-3-pirrolidin-3-il-fenil)-bencensulfonamida

El producto se preparó como se describe para la síntesis de N-[3-((S)-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida (Ejemplo 67). La desprotección del derivado de N-bencilo se logró por hidrogenación con formiato de amonio y Pd/C 10%.

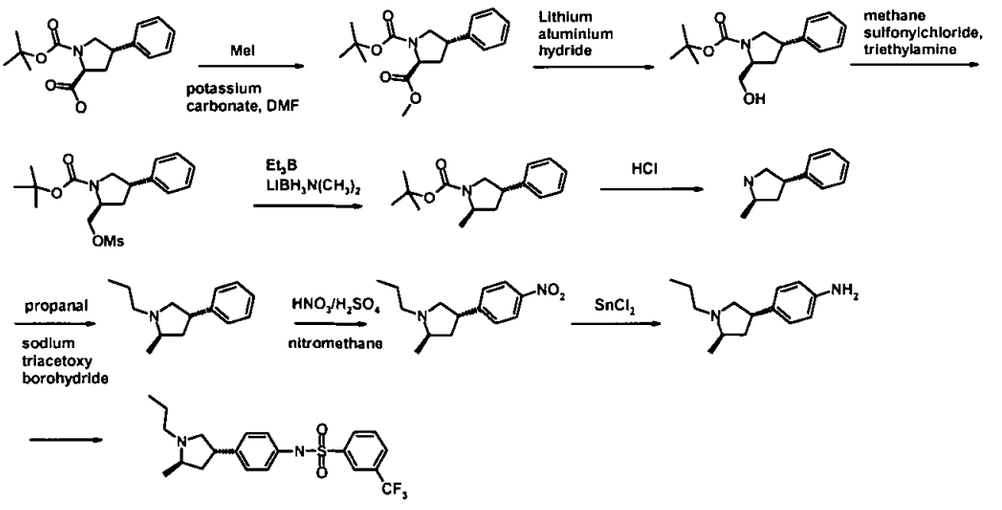
ESI-MS: 400,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 8,4 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,8-6,9 (m, 2), 3,2 (m, 1H), 2,85-3,1 (m, 3H), 2,7 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 1H), 1,5-1,65 (m, 1H).

EJEMPLO 94

clorhidrato de N-[4-((3S,5R)-5-Metil-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida

El producto se preparó a través de los siguientes intermediarios:



Mei/ carbonato de potasio , DMF – hidruro de litio y aluminio – metano sulfonilcloruro, trietilamina – propanal / triacetoxi borohidruro de sodio – HNO_3/SO_4 _ nitrometano – $SnCl_2$

94.1 1-ter-butiléster 2-metiléster de ácido (2S,4S)-4-Fenil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

Se disolvieron 4,48 g de ácido (2S,4S)-Boc-4-fenil-pirrolidin-2-carboxílico disponible comercialmente (15,37 mmol) en 50 ml de dimetilformamida. Se agregaron 2,59 g de carbonato de potasio (18,76 mmol) y 2,66 g de ioduro de metilo (18,76 mmol) y la reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. El tratamiento posterior estándar con acetato de etilo dio 5,3 del producto.

ESI-MS: 206,1 (-Boc), 250,1 (-tBu) $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] 7,2-7,35 (m, 5H), 4,4-4,55 (m, 1H), 3,9-4,1 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,45 (m, 9H).

94.2 ter-butiléster de ácido (2S,4S)-2-Hidroximetil-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico

Se agregaron 4,2 g de 1-ter-butiléster 2-metiléster de ácido (2S,4S)-4-Fenil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (13,75 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano lentamente a una suspensión de 0,27 g de hidruro de aluminio y litio en 50 ml de tetrahidrofurano. Se continuó la agitación durante 5 h a 0-5°C y durante 14 h a temperatura ambiente. Para el tratamiento posterior, se agregó una mezcla de tetrahidrofurano/agua (1:1) lentamente a la mezcla de reacción a 0°C. El solvente luego se evaporó bajo presión reducida, se agregó agua y el pH se ajustó a aproximadamente 5 con ácido cítrico acuoso 20 %. La fase acuosa se extrajo cuatro veces con acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron,

se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se eliminó bajo presión reducida para dar 3,85 de producto.

ESI-MS: 222,1 (-tBu) $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] 7,2-7,4 (m, 5H), 4,15 (m, 1H), 3,65-3,8 (m, 3H), 3,35-3,5 (m, 2H), 3,1 (ancho, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,5 (s, 9H).

94.3 ter-butiléster de ácido (2S,4S)-2-Metansulfoniloximetil-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico

A 2,5 g de ter-butiléster de ácido (2S,4S)-2-Hidroximetil-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico (9,01 mmol) en 70 ml diclorometano se agregaron 1,92 g de trietilamina (18,02 mmol) y 1,03 g de cloruro de metansulfonilo (9,01 mmol), disuelto en 5 ml de diclorometano. La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y dio 3,4 g de producto después del tratamiento posterior estándar.

ESI-MS: 300,1 (-tBu) $[M+H]^+$

94.4 ter-butiléster de ácido (2R,4S)-2-Metil-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico

Se disolvieron 3,4 g de ter-butiléster de ácido (2S,4S)-2-Metansulfoniloximetil-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico (9,56 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano. Después de agregar 15,1 ml de dimetilaminoborohidruro de litio (14,34 mmol; 1 M en tetrahidrofurano), se agregaron 1,93 ml de trietilborano (1M en tetrahidrofurano) y la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 20 min. El tratamiento posterior dio 2,7 g de producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando un instrumento ISCO Companion, dando 1,69 g de producto purificado.

ESI-MS: 206,1 (-tBu) $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 7,2-7,35 (m, 5H), 3,9-4,0 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,3 (d, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,4 (s, 9H).

94.5 (2R,4S)-2-Metil-4-fenil-pirrolidina

Se disolvieron 1,68 g de ter-butiléster de ácido (2R,4S)-2-Metil-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico (6,42 mmol) en 40 ml de diclorometano y se agregaron 19,2 ml (38,56 mmol) de HCl 2N en dietiléter por goteo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, los solventes se evaporaron, el residuo se disolvió en agua, el pH se ajustó a pH 9 con hidróxido de sodio acuoso, y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida para dar 1,05 g de producto.

ESI-MS: 162,2 $[M+H]^+$

94.6 (2R,4S)-2-Metil-4-fenil-1-propil-pirrolidina

Se disolvieron 1,05 g de (2R,4S)-2-Metil-4-fenil-pirrolidina (6,51 mmol) en 30 ml diclorometano, se agregaron 0,58 g de ácido acético, 0,56 g de aldehído propiónico (9,76 mmol) y 2,07 g de triacetoxiborohidruro de sodio (9,76 mmol) lentamente en porciones. Después de agitar a temperatura ambiente durante 90 min., el solvente se evaporó, se agregó agua y el pH se ajustó a pH 6. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, la fase orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida para dar 1,48 g de producto.

ESI-MS: 204,1 $[M+H]^+$

La nitración seguida por reducción del grupo nitro con dicloruro estannoso y el acoplamiento de la anilina con cloruro de 3-trifluorometil-fenilsulfonilo se

efectuó como ya se ha descrito para otros ejemplos para dar 0,088 g de clorhidrato de N-[4-((3S,5R)-5-Metil-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida.

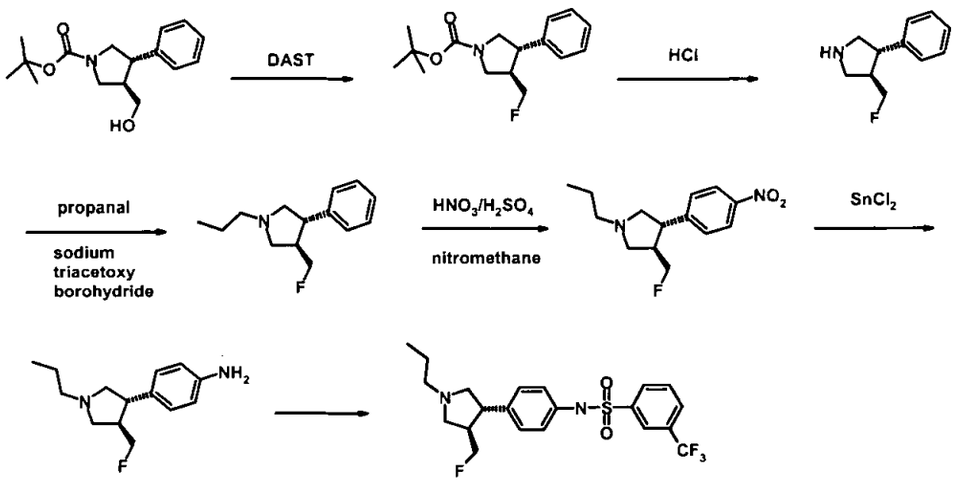
ESI-MS: 427,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,65 (ancho, 1H), 10,5 (1H), 7,95-8,1 (m, 3H), 7,8 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,7 (m, 2H), 1,4 (d, 3H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 95

N-[4-(trans-4-Fluorometil-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida

El producto se preparó por medio de los siguientes intermediarios:



DAST – HCl – propanal / triacetoxi borohidruro de sodio – nitrometano – $SnCl_2$

95.1 ter-butiléster de ácido trans-3-Fluorometil-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico

Se disolvieron 1,5 g de ter-butiléster de ácido trans-3-hidroximetil-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico (5,41 mmol) en 20 ml de diclorometano y se agregaron 1,31 g de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 8,1 mmol) en 2 ml diclorometano a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente, se agregaron más diclorometano y agua, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad para dar 1,7 g de un aceite color amarillento claro. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando n-heptano/acetato de etilo (6:4) como eluyente para dar 1,08 g de producto.

ESI-MS: 224,1 (-Boc) $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] 7,2-7,4 (m, 5H), 4,45 (m, 0,5H), 4,35 (m, 1H), 4,25 (m, 0,5H), 3,9 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 2,5-2,7 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

95.2 trans-3-Fluorometil-4-fenil-pirrolidina

ESI-MS: 180,1 $[M+H]^+$

95.3 trans-3-Fluorometil-4-fenil-1-propil-pirrolidina

ESI-MS: 222,1 $[M+H]^+$

95.4 trans-3-Fluorometil-4-(4-nitro-fenil)-1-propil-pirrolidina

ESI-MS: 267,1 $[M+H]^+$

95.5 trans-3-Fluorometil-4-(4-amino-fenil)-1-propil-pirrolidina

ESI-MS: 237,1 $[M+H]^+$

El acoplamiento de trans-3-fluorometil-4-(4-amino-fenil)-1-propil-pirrolidina con cloruro de 3-trifluorometil-fenilsulfonilo utilizando métodos ya descritos para otros ejemplos dio 0,155 g de N-[4-(trans-4-fluorometil-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida.

ESI-MS: 445,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,6 (ancho, 1H), 8,0-8,1 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,8 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 4,4 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,5-1,6 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 96

clorhidrato de 3-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

Se obtuvieron 0,047 g del producto deseado siguiendo el procedimiento sintético descrito para 3-trifluorometoxi-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida (Ejemplo 1) utilizando cloruro de 3-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 427,0 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] 8,4 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,6 (s, 3H), 2,55 (m, 3H), 2,3 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 97

trifluoroacetato de 3-Fluoro-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

Se obtuvieron 0,0065 g del producto deseado siguiendo el procedimiento sintético descrito para 3-trifluorometoxi-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida (Ejemplo 1) utilizando cloruro de 3-fluoro-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 363,1 $[M+H]^+$

EJEMPLO 98

3-Cloro-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

Se obtuvieron 0,118 g del producto deseado siguiendo el procedimiento sintético descrito para 3-trifluorometoxi-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida utilizando cloruro de 3-cloro-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 379,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] 7,75 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,4-2,55 (m, 3H), 2,3 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 99

3-(2-Metil-tiazol-4-il)-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

Se obtuvieron 0,113 g del producto deseado siguiendo el procedimiento sintético descrito para 3-trifluorometoxi-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida (Ejemplo 1) utilizando cloruro de 3-(2-Metil-tiazol-4-il)-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 442,0 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] 8,4 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,2-3,5 (m, ancho, 2H), 2,9-3,0 (m, 3H), 2,7 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,0-2,1 (m, 1H), 1,75-1,9 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 100

N-[4-((S)-1-Alil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida

Se obtuvieron 0,01 g del producto deseado siguiendo el procedimiento sintético descrito para 3-trifluorometoxi-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-

bencensulfonamida (Ejemplo 1) utilizando cloruro de 3-trifluorometil-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 411,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] 7,95 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 5,9 (m, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,1 (d, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,1-3,2 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 1,8 (m, 1H).

EJEMPLO 101

N-((S)-4-Pirrolidin-3-il-fenil)-3-trifluorometil-bencensulfonamida

Se disolvieron 0,071 g de tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (0,08 mmol) y 0,033 g de 1,3-bis-(difenilfosfino)-butano (0,08 mmol) en 20 ml tetrahidrofurano y se agitó durante 30 min. Se agregaron 0,32 g de N-[4-((S)-1-alil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida (0,78 mmol), disuelta en 5 ml tetrahidrofurano, a la solución, seguidos por 0,129 g de ácido 2-mercaptobenzoico (0,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, el solvente se evaporó, y se agregaron diclorometano y ácido clorhídrico acuoso 1 N. La fase acuosa se ajustó a pH básico, se extrajo con diclormetano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando un instrumento ISCO companion para dar 0,01 g de producto.

ESI-MS: 371,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 8,0 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,05-3,2 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,7 (m, 1H).

EJEMPLO 102

4-Fluoro-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida

Se obtuvieron 0,253 g del producto deseado siguiendo el procedimiento sintético descrito para 3-trifluorometoxi-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida (Ejemplo 1) utilizando cloruro de 3-trifluorometil-4-fluoro-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 431,2 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,5 (ancho, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 3,2-3,6 (m, 5H), 3,0 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 103

clorhidrato de 3-fluoro-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-5-trifluorometil-bencensulfonamida

Se obtuvieron 0,080 g del producto deseado siguiendo el procedimiento sintético descrito para 3-trifluorometoxi-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida (Ejemplo 1) utilizando cloruro de 3-fluoro-5-trifluorometil-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 431,4 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,55 (ancho), 8,1 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 3,2-3,6 (m, 5H), 3,1 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,7 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 104

2-Fluoro-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-5-trifluorometil-bencensulfonamida

Se obtuvieron 0,103 g del producto deseado siguiendo el procedimiento sintético descrito para 3-trifluorometoxi-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida(Ejemplo 1) utilizando cloruro de 2-fluoro-5-trifluorometil-bencensulfonilo disponible comercialmente.

ESI-MS: 431,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,7 (muy ancho, 1H), 8,1 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,7 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 3,1-3,6 (m, 5H), 2,9-3,0 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

EJEMPLO 105

3-Morfolin-4-il-N-[4-((S)-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-bencensulfonamida

Se obtuvieron 0,033 g del producto deseado siguiendo el procedimiento sintético descrito para N-[4-((S)-1-Propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-pirrolidin-1-il-bencensulfonamida (Ejemplo 71) utilizando morfolina como amina.

ESI-MS: 430,5 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] 7,2-7,35 (m, 2H), 7,1-7,2 (m, 3H), 6,95-7,05 (m, 3H), 3,8 (t, 4H), 3,3 (m, 1H), 3,1 (t, 4H), 3,05 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,4-2,6 (m, 3H), 2,3 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

EJEMPLO 106

clorhidrato de N-[4-(cis-2-Metil-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida

Se prepararon 0,015 g del producto como se describe para la síntesis de N-[4-((3S,5R)-5-metil-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida

(Ejemplo 94) a partir de ácido Boc-cis-3-fenil-pirrolidin-2-carboxílico disponible comercialmente:

106.1 1-ter-butiléster 2-metiléster de ácido cis-3-Fenil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

ESI-MS: 206,1 (-Boc), 250,1 (-tBu) $[M+H]^+$

106.2 ter-butiléster de ácido cis-2-Hidroximetil-3-fenil-pirrolidin-1-carboxílico

ESI-MS: 222,1 (-tBu) $[M+H]^+$

106.3 ter-butiléster de ácido cis-2-Metansulfoniloximetil-3-fenil-pirrolidin-1-carboxílico

ESI-MS: 256,2 (-Boc), 299,9 (-tBu) $[M+H]^+$

106.4 ter-butiléster de ácido cis-2-Metil-3-fenil-pirrolidin-1-carboxílico

ESI-MS: 206,1 (-tBu) $[M+H]^+$

106.5 cis-2-Metil-3-fenil-pirrolidina

ESI-MS: 162,1 $[M+H]^+$

106.6 cis-2-Metil-3-fenil-1-propil-pirrolidina

ESI-MS: 204,1 $[M+H]^+$

106.7 cis-2-Metil-3-(4-nitro)fenil-1-propil-pirrolidina

ESI-MS: 249,1 $[M+H]^+$

106.8 cis-2-Metil-3-(4-amino)fenil-1-propil-pirrolidina

ESI-MS: 219,1 $[M+H]^+$

El acomplamiento de la anilina con cloruro de 3-trifluorometil-fenilsulfonilo se efectuó como ya se ha descrito para otros ejemplos para dar 0,015 g del producto final.

ESI-MS: 427,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,3 (muy ancho), 8,0 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,3-3,6 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,2 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 0,85 (t, 3H), 0,7 (d, 3H).

EJEMPLO 107

clorhidrato de N-[4-((3S,5S)-5-Metil-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida

Se prepararon 0,053 g del producto como se describe para la síntesis de N-[4-((3S,5R)-5-metil-1-propil-pirrolidin-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-bencensulfonamida (Ejemplo 94) a partir de ácido (2R,4S)-Boc-4-fenil-pirrolidin-2-carboxílico disponible comercialmente:

107.1 1-ter-butiléster 2-metiléster de ácido (2R,4S)-4-Fenil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

ESI-MS: 206,0 (-Boc), 250,0 (-tBu) $[M+H]^+$

107.2 ter-butiléster de ácido (2R,4S)-2-Hidroximetil-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico

ESI-MS: 222,1 (-tBu) $[M+H]^+$

107.3 ter-butiléster de ácido (2R,4S)-2-Metansulfoniloximetil-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico

ESI-MS: 256,1 (-Boc), 300,1 (-tBu) $[M+H]^+$

107.4 ter-butiléster de ácido (2S,4S)-2-Metil-4-fenil-pirrolidin-1-carboxílico

ESI-MS: 206,1 (-tBu) $[M+H]^+$

107.5 (2S,4S)-2-Metil-4-fenil-pirrolidina

ESI-MS: 162,1 $[M+H]^+$

107.6 (2R,4S)-2-Metil-4-fenil-1-propil-pirrolidina

ESI-MS: 204,1 $[M+H]^+$

107.7 (2S,4S)-2-Metil-4-(4-nitro)fenil-1-propil-pirrolidina

ESI-MS: 249,1 $[M+H]^+$

107.8 (2S,4S)-Metil-4-(4-amino)fenil-1-propil-pirrolidina

ESI-MS: 219,1 $[M+H]^+$

El acoplamiento de la anilina con cloruro de 3-trifluorometil-fenilsulfonilo se efectuó como ya se ha descrito para otros ejemplos para dar 0,053 g del producto final.

ESI-MS: 427,1 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ [ppm] 10,6 (muy ancho), 8,05 (m, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 3,3-3,6 (m, 4H), 3,2 (ancho, 1H), 2,9 (ancho, 1H), 2,4 (ancho, 1H), 1,75 (ancho, 2H), 1,65 (ancho, 1H), 1,4 (ancho, 3H), 0,9 (ancho, 3H).

III. Ejemplos de formas de administración galénicas

A) Tabletas

Se prensan tabletas de la siguiente composición en una prensa para tabletas de forma habitual:

40 mg de la sustancia del Ejemplo 8

120 mg de almidón de maíz

13,5 mg de gelatina

45 mg de lactosa

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

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

B) Tabletas recubiertas con azúcar

20 mg de la sustancia del Ejemplo 8

60 mg de composición nuclear

70 mg de composición de sacarificación

La composición nuclear consiste en 9 partes de almidón de maíz, 3 partes de lactosa y 1 parte de copolímero 60:40 de vinilpirrolidona/acetato de vinilo. La composición de sacarificación consiste en 5 partes de azúcar de caña, 2 partes de almidón de maíz, 2 partes de carbonato de calcio y 1 parte de talco. Las tabletas recubiertas con azúcar preparadas de este modo se recubren posteriormente con un recubrimiento resistente a los jugos gástricos.

IV. Investigaciones biológicas

Estudios de unión a receptores:

La sustancia a evaluar se disolvió en metanol/Chremophor® (BASF-AG) o dimetil sulfóxido, y luego se diluyó con agua hasta la concentración deseada.

Receptor $5HT_6$ humano:

Caracterización de los compuestos de esta invención respecto del receptor 5-HT6 humano en el ensayo de unión y el ensayo de adenililo ciclasa funcional

Los compuestos se disolvieron en una concentración de 10^{-2} M o 10^{-3} M en DMSO. Las otras diluciones se realizaron en amortiguador de incubación.

Ensayos de unión

El procedimiento para el ensayo de unión se basó en el método de Monsma et al. (1993) Mol. Pharmacol 43: 320-327. La reacción de unión se efectuó en un volumen total de 0,250 ml, y se prolongó por 60 minutos a 37°C. Se incubaron membranas de células HEK-293, el receptor 5-HT6 humano que

expresaban en forma estable, con ^{3}H-LSD 2 nM, en presencia o ausencia de diversas concentraciones de compuesto de prueba, por 60 minutos a 37°C. La unión no específica se definió con serotonina 100 µM (5-HT). Los ensayos se realizaron por duplicado. El radioligando unido y libre se separó por filtración, y la radiactividad se determinó con un conteo de centelleo líquido.

Evaluación:

La unión específica del ligando a los receptores se definió como la diferencia entre la unión total y la unión no específica, determinada en presencia de un exceso de 5-HT sin marcar. Los resultados se expresan como un porcentaje de la unión específica control obtenida en presencia del compuesto. Los valores de IC_{50} (concentración que provoca una inhibición igual a la mitad de la inhibición específica control máxima) y los coeficientes de Hill (*nH*) se determinaron con análisis de regresión no lineal de las curvas de competición, usando un ajuste de curvas con la ecuación de Hill.

Las constantes de inhibición (K_i) se calcularon a partir de la ecuación de Cheng Prusoff (K_i = IC50/(1+(L/KD)), donde L = concentración de radioligando en el ensayo, y KD = afinidad del radioligando por el receptor).

Ensayo de adenililo ciclasa funcional

Se incubaron membranas de células Hela humanas, que expresaban receptores 5-HT6 humanos en forma estable, por 20 minutos a 37°C en HBSS, MgCl2 1 mM, CaCl2 1 mM, IBMX 100 mM, pH 7,4, en presencia y ausencia de los compuestos de prueba. Para el efecto agonista, los compuestos se incubaron solos. Para los efectos antagonistas, se determinó la inhibición del incremento del AMPc inducido por serotonina (5-HT) 0,3 µM.

Evaluación:

La acumulación de AMPc se determinó mediante una cuantificación EIA.

Receptor de dopamina D_3:

La mezcla de ensayo (0,250 ml) estuvo compuesta membranas derivadas de aproximadamente 10^6 células HEK-293, que poseían receptores de dopamina D_3 humanos expresados en forma estable, [^{125}I]-iodosulpride 0,1 nM y amortiguador de incubación (unión total), o además, la sustancia de prueba (curva de inhibición) o spiperona 1 µM (unión no específica). Cada mezcla de ensayo se analizó por triplicado.

El amortiguador de incubación contenía tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, $CaCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 2 mM y 0,1% de albúmina de suero bovino, quinolona 10 µM y 0,1% de ácido ascórbico (preparado fresco cada día). El pH del amortiguador se ajustó en 7,4 con HCl.

Receptor de dopamina D_{2L}:

La mezcla de ensayo (1 ml) estuvo compuesta por membranas de aproximadamente 10^6 células HEK-293, que expresaban receptores de dopamina D_{2L} humanos (isoforma larga) en forma estable e [^{125}I] iodospiperona 0,01 nM y amortiguador de incubación (unión total), o además, la sustancia de prueba (curva de inhibición) o haloperidol 1 µM (unión no específica). Cada mezcla de ensayo se analizó por triplicado..

El amortiguador de incubación contenía tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, $CaCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 2 mM y 0,1% de albúmina de suero bovino. El pH del amortiguador se ajustó en 7,4 con HCl.

Medición y análisis:

Después de incubarlas a 25°C por 60 minutos, las mezclas de ensayo se filtraron a través de un filtro de fibra de vidrio Whatman GF/B al vacío, usando

un dispositivo recolector de células. Los filtros se transfirieron a recipientes de centelleo usando un sistema de transferencia de filtros. Después de agregar 4 ml de Ultima Gold® (Packard), las muestras se agitaron por una hora, y luego se contó la radiactividad en un dispositivo Beta-Counter (Packard, Tricarb 2000 o 2200CA). Los valores de cpm se convirtieron en dpm usando una serie de fragua convencional y el programa perteneciente al instrumento.

Las curvas de inhibición se analizaron con análisis de regresión iterativa no lineal usando el sistema de análisis estadístico (SAS), que es similar al programa "LIGAND" descripto por Munson y Rodbard.

Los resultados de los estudios de unión a receptores se expresan como las constantes de unión a los receptores $K_i(5HT_6)$, $K_i(D_3)$ y $K_i(D_2)$, respectivamente, como se describió con anterioridad, y se presentan en la tabla 6.

En estas pruebas, los compuestos de acuerdo con la invención presentan afinidades muy buenas por el receptor $5HT_6$ (< 50 nM o < 10 nM, frecuentemente < 5 nM). Algunos de los compuestos, en particular, aquellos que tienen 1,4-fenileno como grupo A, también presentan afinidades muy buenas por el receptor D_3 (< 50 nM o < 10 nM, frecuentemente < 5 nM), y se unen selectivamente al D_3 receptor, en comparación con la afinidad por el receptor D_2.

Los resultados de las pruebas de unión se proporcionan en la tabla 6.

Tabla 6:

Ejemplo	$K_i(5HT_6)$* [nM]	$K_i(D_3)$* [nM]	$K_i(D_2)/K_i(D_3)$
1	++		
3	++	+++	+++

Ejemplo	$K_i(5HT_6)$* [nM]	$K_i(D_3)$* [nM]	$K_i(D_2)/K_i(D_3)$
4	+++	++	+
6	+++		
7	+++		
8	++		
9	+++		
10	+++		
11	+++		
12	++		
13	++		
14	+++		
15	+++		
16	+++		
17	++++		
18	+++		
19	+++		
20	++++		
21	+		
22	+++		
23	++		
24	+		
25	+++		
26	+++		
31	+++		
32	+++		

Ejemplo	$K_i(5HT_6)$* [nM]	$K_i(D_3)$* [nM]	$K_i(D_2)/K_i(D_3)$
34	++		
40	+		
42	+		
43	++		
44	+		
45	++		
46	+		
47	++		
48	++		
49	++		
50	+		
51	+		
52	++		
54	+		
59	+++	+++	+++
60	++	++++	+
61	++	+++	++
62	+++	+++	++++
63	++		
64	+		
65	++		
66	++	++++	+++
67	+++		
69	++	++	+++

Ejemplo	$K_i(5HT_6)$* [nM]	$K_i(D_3)$* [nM]	$K_i(D_2)/K_i(D_3)$
70	+++	+++	++
71	+++	++	+
73	++	+++	++
74	+++	++	++
75	++	++	+
76	+++	+++	+++
77	+++		
78	+++	++++	
86	++	+++	++
90	+++	+++	++++
91	++		
94	++		
95	+++	++	+
97	+++	++	++
98	+++	++	+
99	+++	+	+
100	+++	++	+++
101	++		
102	++	++	++
103	++	+	++
104	++		

*Constantes de unión a los receptores obtenidas de acuerdo con los ensayos descriptos previamente en la presente documentación.

Clave:

	$K_i(D_3)^*$ y $K_i(5HT_6)^*$	$K_i(D_2)^*/K_i(D_3)^*$
+	entre 50 y 150 nM	entre 10 y 50
++	entre 10 y 50 nM	entre 50 y 100
+++	entre 1 y 10 nM	entre 100 y 150
++++	< 1 nM	> 150

Ensayo para evaluar la compatibilidad de los ligandos de los receptores de dopamina D_3 y $5HT_6$

Estudios de microdiálisis

En general, se cree que un incremento de la función colinérgica mejora el desempeño cognitivo, un incremento de la acetilcolina (ACh) cortical extracelular puede considerarse un marcador bioquímico para efectos pro-cognitivos potenciales.

Por lo tanto, se realizaron estudios de microdiálisis en ratas con movimiento libre. Se investigaron los efectos de ligandos del receptor 5-HT_6, ligandos selectivos de D_3, o de la combinación de ambos principios, sobre la liberación de acetilcolina en la corteza prefrontal media y el hipocampo: se implantó una cánula de guía en la corteza prefrontal (AP = 2,5; ML = 0,6; DV = -0,2) y otra en el hipocampo (AP = -5,5; ML = 4,5; DV = -4,5). Entre 5 y 7 días después de la cirugía, se introdujeron lentamente 2 sondas de microdiálisis (CMA/12, con una longitud de membrana de 3 mm) en la posición final. El día del experimento, se administró el compuesto de prueba o su vehículo (2 ml/kg) por vía intraperitoneal. Se analizó la acetilcolina en las fracciones de microdiálisis (seis fracciones correspondientes a los 20 minutos y seis fracciones obtenidas después de administrar el compuesto) con una cromatografía líquida de alto desempeño combinada con una detección

electroquímica (para hallar los métodos, véase Fox et al., J. Phamacol. Exp. Ther. 2005, 313, 176 a 190, y la descripción detallada a continuación).

Los ligandos del receptor 5-HT_6 y los ligandos selectivos del receptor D_3 incrementaron los niveles de ACh extracelular de una forma dependiente de la dosis en la corteza prefrontal media y el hipocampo. La combinación de ligandos del receptor 5-HT_6 y ligandos del receptor D_3 resultó en un efecto al menos aditivo de ambos principios en la corteza prefrontal media y el hipocampo, lo que sugiere que la combinación de ambos principios puede ofrecer un beneficio terapéutico para los trastornos del CNS caracterizados por funciones cognitivas alteradas, incluyendo demencia y esquizofrenia.

Además, los ligandos mixtos de los receptores D_3/5-HT_6 incrementan los niveles de ACh en la fracción de microdiálisis de la corteza prefrontal media y el hipocampo. Sobre la base de estas comparaciones de dosis, los compuestos que combinan D_3/5-HT_6 dentro de la molécula presentan una mayor potencia para el incremento de la función colinérgica que los antagonistas "puros" del receptor D_3.

Experimentos de microdiálisis

Cirugía

Para la profilaxis del dolor, se administró Rimadyl® (3 mg/kg, i.p.) antes de la cirugía. Se montaron ratas Sprague-Dawley macho individuales (con un peso corporal de 290-320 g) anestesiadas con pentobarbital (60 mg/kg, i.p, Narcoren®, Rhone-Merieux GmbH, Francia) en un marco estereotáxico KOPF, y se implantaron dos cánulas de guía de microdiálisis (CMA/12, Axel Semrau GmbH, Alemania) en áreas seleccionadas del cerebro del mismo animal: una cánula de guía se implantó en la corteza prefrontal media (AP = 2,5; ML = 0,6;

DV = - 0,2) y la otra en el hipocampo (AP = -5,5; ML = 4,5; DV = -4,5). La cánula de guía se aseguró con cemento dental (Technovit powder, Producto Nº 5071, fluido iniciador de la polimerización Technovit, Producto Nº 2060, Kulzer GmbH, Alemania) y 4 tornillos de anclaje en el cráneo. A las ratas se les permitió que se recuperaran de la cirugía por 5-7 días. El día anterior al experimento, cada animal fue transferido a un sistema que permitió el movimiento libre (CMA/120 Axel Semrau GmbH, Alemania, que consiste en un recipiente plástico, una fijación de alambre, un brazo de contrapeso, un ensamblaje de balanceo que conecta la entrada/salida de la sonda con la bomba de perfusión). Después se introdujo lentamente una sonda de microdiálisis CMA/12 (con una longitud de membrana de 3 mm) en la posición final. La sonda se perfundió con solución de Ringer (NaCl 147 mM, KCl 4,0 mM y $CaCl_2$ 2,4 mM con neostigmina 1 μM) por aproximadamente una hora (bomba de microdiálisis CMA/102, Axel Semrau GmbH, Alemania; 1,5 μl/min). 24 horas después, la sonda se perfundió nuevamente por al menos 1 hora, antes de recolectar fracciones de microdiálisis cada 20 minutos. Los niveles de acetilcolina se analizaron por HPLC con detección electroquímica en seis fracciones de microdiálisis obtenidas antes y seis fracciones obtenidas después de la administración intraperitoneal del compuesto de prueba o el vehículo.

Ensayo de los niveles de acetilcolina en las fracciones de microdiálisis

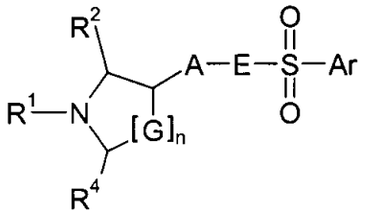
Se inyectaron 10 μl de cada fracción de microdiálisis en una columna de fase inversa (conjunto de elementos MF-8908 Acetylcholine SepStik Kit; columna de diámetro microscópico, tamaño de partícula: 10 μm, 530 x 1,0 mm, unida a un reactor para enzimas inmovilizadas de 50 x 1,0 mm, tamaño de partícula: 10 μm, que contenía acetilcolinesterasa y colina oxidasa; BAS,

EEUU), usando un analizador de muestras automático refrigerado (sistema analizador de muestras automático HTC PAL con inyector doble, Axel Semrau, Alemania). La fase móvil consistió en 50 mmol/l de Na_2HPO_4 (pH 8,5) y 5 ml/l de Kathon. La velocidad de flujo fue de 0,14 ml/minuto (bomba Rheos Flux, Axel Semrau GmbH, Alemania), y el tiempo de análisis de la muestra fue menor que 15 minutos. La acetilcolina y la colina se midieron con un detector electroquímico (LC-4C, BAS, EEUU) con un electrodo de trabajo de platino fijado en +500 mV, versus un electrodo de referencia de Ag/AgCl. El sistema se calibró con soluciones de referencia (acetilcolina, colina) que contenían 1 pmol/10 µl de inyección. La acetilcolina se identificó a partir de su tiempo de retención y su altura pico, con un método con una referencia externa, usando software para cromatografía (Chrom Perfect® versión 4,4,22, Justice Laboratory Software, EEUU).

La significación de los datos de microdiálisis (área bajo la curva, 0-120 minutos) se evaluó usando un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido por una comparación de pares de Dunnett *post hoc*, usando software GraphPad Prism v 4,0.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



(I)

CARACTERIZADO PORQUE

n es 0, 1 o 2;

G es CH_2 o CHR^3;

R^1

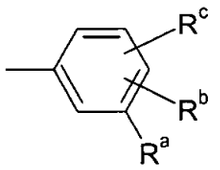
es H, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo sustituido por C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquenilo fluorado, formilo, acetilo, propionilo o bencilo;

R^2, R^3 y R^4 son, en forma independiente entre sí, H, metilo, fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo;

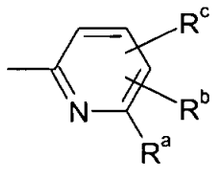
A es 1,4-fenileno o 1,3-fenileno, que es opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquilo fluorado y C_1-C_4-alcoxi fluorado;

E es NR^5 o CH_2, en donde R^5 es H o C_1-C_3-alquilo;

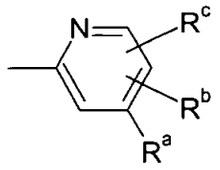
Ar es un radical de la fórmula A, B, C, D, E, F o G



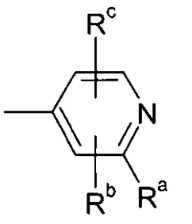
(A)



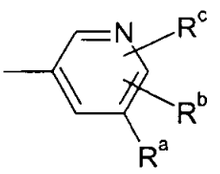
(B)



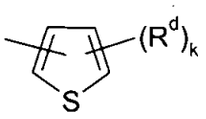
(C)



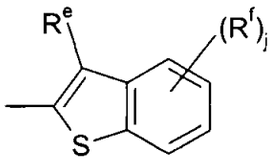
(D)



(E)



(F)



(G)

en donde

R^a es halógeno, hidroxilo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquenilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-hidroxialcoxi, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, C_1-C_6-alquilsulfinilo, C_1-C_6-alquilsulfinilo fluorado, C_1-C_6-alquilsulfonilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, piridilsulfonilo, benciloxi, fenoxi, fenilo, donde el radical fenilo y piridilo en los últimos 5 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o pueden tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CN, nitro, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo fluorado, C_1-C_6-alquilcarbonilamino, C_1-C_6-alquilcarbonilamino fluorado, carboxi, NH-C(O)-NR^6R^7, NR^6R^7, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, O-NR^6R^7, donde R^6 y R^7 son, en forma independiente entre sí, H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado o C_1-C_4-alcoxi o pueden formar, junto con N, un anillo saturado o insaturado de 4, 5, o 6

miembros, R^9-CO-NR^6-C_1-C_6-alquileno, donde R^6 tiene los valores que se han definido y R^9 es C_1-C_4-alquilo o fenilo, donde el radical fenilo puede no estar sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CH_2-piridilo, donde el radical piridilo puede no estar sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, o es un anillo heterocíclico saturado o insaturado, aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que comprende como miembros del anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre NR^8, donde R^8 es H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alquilcarbonilo o C_1-C_4-alquilcarbonilo fluorado, SO, SO_2 y CO, y donde el heterociclo puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, donde R^6 y R^7 tienen los valores que se han definido, carboxilo y C_1-C_4-alquioxicarbonilo;

R^b y R^c, en forma independiente entre sí, son H, halógeno, CH_3, OCH_3, CH_2F, OCH_2F, CHF_2, $OCHF_2$, CF_3, OCF_3, CH_2CH_2F, OCH_2CH_2F, CH_2CHF_2, OCH_2CHF_2, CH_2CF_3 o OCH_2CF_3;

R^d se define como R^a;

R^e es H o se define como R^a;

R^f se define como R^a;

k es 0, 1, 2 o 3; y

j es 0, 1, 2, 3 o 4;

con la salvedad de que R^a no es F, CH_2F, CHF_2, CF_3 u OCF_3 si A es 1,4-fenileno, Ar es un radical de la fórmula (A) y R^b y R^c son H o halógeno;

excepto los compuestos, donde R^1 es propilo, G es CH_2, n es 1, A es 1,4-fenileno, E es NH, Ar es un radical de fórmula (F) y R^d es halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo o un anillo heteroaromático de 5 miembros;

y sales de adición ácida de los mismos toleradas fisiológicamente.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE Ar es un radical de las fórmulas A, B, C, D o E.

3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADO PORQUE

R^1 es H, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo sustituido con C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquenilo fluorado, formilo, acetilo o propionilo;

Ar es un radical de la fórmula A, B, C, D o E;

R^a es halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquenilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-hidroxialcoxi, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, C_1-C_6-alquilsulfinilo, C_1-C_6-alquilsulfinilo fluorado, C_1-C_6-alquilsulfonilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, benciloxi, fenoxi, donde el radical fenilo en los últimos 3 radicales mencionados puede no estar sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CN, nitro, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo fluorado, C_1-C_6-alquilcarbonilamino, C_1-C_6-alquilcarbonilamino fluorado, carboxi, NH-C(O)-NR^6R^7, NR^6R^7, NR^6R^7-C_1-C_6-

alquileno, O-NR^6R^7, donde R^6 y R^7 son, en forma independiente entre sí, H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado o C_1-C_4-alcoxi o pueden formar, junto con N, un anillo saturado o insaturado de 4, 5, o 6 miembros, o es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros que comprende como miembros del anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre NR^8, donde R^8 es H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alquilcarbonilo o C_1-C_4-alquilcarbonilo fluorado, SO, SO_2 y CO, y donde el heterociclo puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado y C_1-C_6-alcoxi; y

R^b y R^c, en forma independiente entre sí, son H, halógeno, CH_3, OCH_3, CHF_2, $OCHF_2$, CF_3 o OCF_3;

con la salvedad de que R^a no es F, CH_2F, CHF_2, CF_3 o OCF_3 si A es 1,4-fenileno y R^b y R^c son H o halógeno;

y sales de adición ácida de los mismos toleradas fisiológicamente.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE Ar es un radical de la fórmula (F) o de la fórmula (G).

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE R^d se selecciona entre halógeno, hidroxilo, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alquilsulfonilo, C_1-C_4-alquilsulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, piridilsulfonilo, fenilo, donde el radical fenilo y piridilo en los últimos 3 radicales mencionados puede estar no sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, R^9-CO-NR^6-C_1-C_2-alquileno, CH_2-piridilo, donde el radical

piridilo puede estar no sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, y un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 ó 6 miembros que comprende como miembros del anillo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre NR^8, donde R^8 es H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alquilcarbonilo o C_1-C_4-alquilcarbonilo fluorado, y donde el anillo heterocíclico puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, carboxilo y C_1-C_4-alquioxicarbonilo, donde R^6, R^7 y R^9 tienen los valores definidos en la reivindicación 1.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE R^d se selecciona entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alquilsulfonilo, C_1-C_4-alquilsulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, donde el radical fenilo puede estar no sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, y un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que comprende como miembros del anillo un átomo de nitrógeno o un grupo NR^8, donde R^8 es H o C_1-C_4-alquilo, y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, S, y donde el anillo heteroaromático puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio y C_1-C_6-alquiltio fluorado.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, CARACTERIZADO PORQUE R^e es H, halógeno, C_1-C_4-alquilo o C_1-C_4-alquilo fluorado, R^f es , C_1-C_4-alquilo o C_1-C_4-alquilo fluorado y j es 0 o 1.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE n es 0 o 1.

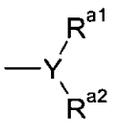
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE R^1 es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-hidroxipropilo, ciclopropilmetilo, alilo o bencilo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO PROQUE R^1 es hidrógeno, n-propilo o alilo.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE R^2, R^3 y R^4 are H.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE E es NH.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 y de 8 a 12, CARACTERIZADO PORQUE R^a se selecciona entre los radicales de la fórmula $R^{a'}$



$R^{a'}$

en donde

Y es N, CH o CF,

R^{a1} y R^{a2} se seleccionan en forma independiente entre sí entre C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-alquilo fluorado y C_1-C_2-alcoxi, con la salvedad de que si Y es CH o CF uno de los radicales R^{a1} o R^{a2} también puede ser hidrógeno o flúor, o

R^{a1} y R^{a2} forman juntos un radical $(CH_2)_m$ en donde 1 o 2 de los átomos de hidrógeno se pueden reemplazar con flúor, hidroxi, C_1-C_2-alquilo o C_1-C_2-alcoxi, en donde una porción CH_2 se puede reemplazar con O, S, SO, SO_2 o NR^c, en donde R^d es H o C_1-C_2-alquilo, y en donde m es 2, 3, 4, 5 o 6.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE el radical R^a se selecciona entre halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquilsulfonilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo fluorado, CN, nitro, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo fluorado, C_1-C_6-alquilcarbonilamino, C_1-C_6-alquilcarbonilamino fluorado, o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros que comprende como miembros del anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre NR^8, donde R^8 tiene los valores que se definen en la reivindicación 1, SO, SO_2 y CO, y donde el anillo heterocíclico puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado y C_1-C_6-alcoxi.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE la configuración absoluta en el átomo de carbono que tiene el grupo A es (S).

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PROQUE A es 1,3-fenileno, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquilo fluorado y C_1-C_4-alcoxi fluorado.

17. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 15, CARACTERIZADO PORQUE A es 1,4-fenileno que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquilo fluorado y C_1-C_4-alcoxi fluorado.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE R^a es C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquenilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-hidroxialcoxi, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, C_1-C_6-alquilsulfinilo, C_1-C_6-alquilsulfinilo fluorado, C_1-C_6-alquilsulfonilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, benciloxi, fenoxi, donde el radical fenilo en los últimos 3 radicales mencionados puede estar no sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CN, nitro, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo fluorado, C_1-C_6-alquilcarbonilamino, C_1-C_6-alquilcarbonilamino fluorado, carboxi, NH-C(O)-NR^6R^7, NR^6R^7, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, O-NR^6R^7, donde R^6 y R^7 son, en forma independiente entre sí , H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado o C_1-C_4-alcoxi o pueden formar, junto con N, un anillo saturado o insaturado de 4, 5 o 6 miembros, o es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros que comprende como miembros del anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre NR^8, donde R^8 tiene los valores que se definen en la reivindicación 1, SO, SO_2 y CO, y donde el anillo heterocíclico puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado y C_1-C_6-alcoxi.

19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas precedentes, CARACTERIZADO PORQUE el anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros R^a se selecciona entre azetidinilo, pirrolidinilo, oxopirrolidinilo, oxo-oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxotiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, tiadiazolilo, y tetrazolilo, donde el radical heterocíclico puede estar no sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alcoxi y hidroxi.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, CARACTERIZADO PORQUE el anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros R^a se selecciona entre azetidinilo, pirrolidinilo, oxopirrolidinilo, oxo-oxazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo, donde el radical heterocíclico puede estar no sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_1-C_4-alquilo.

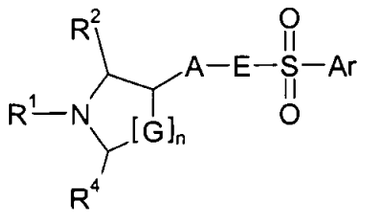
21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 o 20, CARACTERIZADO PORQUE el anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros comprende como miembro del anillo al menos un átomo de nitrógeno o al menos un grupo NR^8.

22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones entre 1 y 3 y 8 a 21, CARACTERIZADO PORQUE R^a se selecciona entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, CN, un anillo heteroaromático de 5 miembros que comprende como miembros del anillo un átomo de

nitrógeno o un grupo NR^8, donde R^8 es H o C_1-C_4-alquilo, y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, S, y donde el anillo heteroaromático puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alcoxi y hidroxi, y un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros unido por un átomo de nitrógeno que contiene opcionalmente, aparte de su átomo de nitrógeno un heteroátomo adicional o grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre O y NR^8, donde R^8 es H o C_1-C_4-alquilo, donde el radical heterocíclico puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alcoxi y hidroxi.

23. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, opcionalmente junto con al menos un vehículo o sustancia auxiliar fisiológicamente aceptable.

24. Un método para tratar un trastorno clínico susceptible de tratamiento con un ligando del receptor 5-HT6, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I



(I)

en donde

n es 0, 1 o 2;

G es CH_2 o CHR^3;

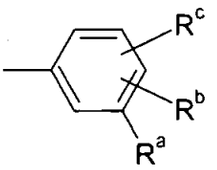
R^1 es H, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo sustituido con C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquenilo fluorado, formilo, acetilo, propionilo o bencilo;

R^2, R^3 y R^4 son, en forma independiente entre sí , H, metilo, fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo;

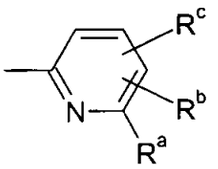
A es 1,4-fenileno o 1,3-fenileno, que está opcionalmente sustituido con one, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquilo fluorado y C_1-C_4-alcoxi fluorado;

E es NR^5 o CH_2, en donde R^5 es H o C_1-C_3-alquilo;

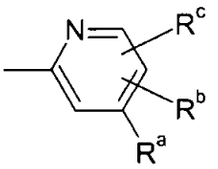
Ar es un radical de la fórmula A, B, C, D, E, F o G



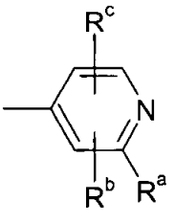
(A)



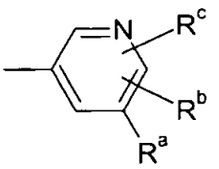
(B)



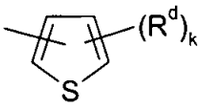
(C)



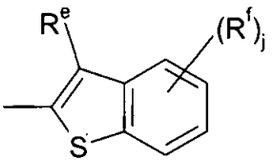
(D)



(E)



(F)



(G)

en donde

R^a es halógeno, hidroxilo, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquenilo fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-hidroxialcoxi, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, C_1-C_6-alquilsulfinilo, C_1-C_6-alquilsulfinilo fluorado, C_1-C_6-alquilsulfonilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, piridilsulfonilo, benciloxi, fenoxi, fenilo, donde el radical fenilo y piridilo en los últimos 5 radicales mencionados puede estar no sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CN, nitro, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo fluorado, C_1-C_6-alquilcarbonilamino, C_1-C_6-alquilcarbonilamino fluorado, carboxi, NH-C(O)-NR^6R^7, NR^6R^7, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, O-NR^6R^7, donde R^6 y R^7 son, en forma independiente entre sí , H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado o C_1-C_4-alcoxi o pueden formar, junto con N, un anillo saturado o insaturado de 4, 5 o 6 miembros, R^9-CO-NR^6-C_1-C_6-alquileno, donde R^6 tiene los valores que se han definido y R^9 es C_1-C_4-alquilo o fenilo, donde el radical fenilo puede estar no sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CH_2-piridilo, donde el radical piridilo puede estar no sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, o es un anillo

heterocíclico saturado o insaturado aromático o no aromático de 3 a 7 miembros que comprende como miembros del anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre NR^8, donde R^8 es H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alquilcarbonilo o C_1-C_4-alquilcarbonilo fluorado, SO, SO_2 y CO, y donde el anillo heterocíclico puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, donde R^6 y R^7 tienen los valores que se han definido, carboxilo y C_1-C_4-alquioxicarbonilo; y

R^b y R^c, en forma independiente entre sí , son H, halógeno, CH_3, OCH_3, CH_2F, OCH_2F, CHF_2, $OCHF_2$, CF_3, OCF_3, CH_2CH_2F, OCH_2CH_2F, CH_2CHF_2, OCH_2CHF_2, CH_2CF_3 o OCH_2CF_3;

R^d se define como R^a;

R^e es H o se define como R^a;

R^f se define como R^a;

k es 0, 1, 2 o 3; y

j es 0, 1, 2, 3 o 4;

y/o al menos una sal de adición ácida tolerada fisiológicamente del mismo a un sujeto que lo necesita.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 24, CARACTERIZADO PORQUE

Ar es un radical de la fórmula A, B, C, D o E;

R^a es halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado, C_1-C_6-hidroxialquilo, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquilo, C_2-C_6-alquenilo, C_2-C_6-alquenilo

fluorado, C_3-C_6-cicloalquilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-hidroxialcoxi, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_6-alcoxi fluorado, C_1-C_6-alquiltio, C_1-C_6-alquiltio fluorado, C_1-C_6-alquilsulfinilo, C_1-C_6-alquilsulfinilo fluorado, C_1-C_6-alquilsulfonilo, C_1-C_6-alquilsulfonilo fluorado, fenilsulfonilo, benciloxi, fenoxi, donde el radical fenilo en los últimos 3 radicales mencionados puede estar no sustituido o puede tener entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado y halógeno, CN, nitro, C_1-C_6-alquilcarbonilo, C_1-C_6-alquilcarbonilo fluorado, C_1-C_6-alquilcarbonilamino, C_1-C_6-alquilcarbonilamino fluorado, carboxi, NH-C(O)-NR^6R^7, NR^6R^7, NR^6R^7-C_1-C_6-alquileno, O-NR^6R^7, donde R^6 y R^7 son, en forma independiente entre sí , H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado o C_1-C_4-alcoxi o pueden formar, junto con N, un anillo saturado o insaturado de 4, 5 o 6 miembros, o es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 7 miembros que comprende como miembros del anillo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y/o 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre NR^8, donde R^8 es H, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilo fluorado, C_1-C_4-alquilcarbonilo o C_1-C_4-alquilcarbonilo fluorado, SO, SO_2 y CO, y donde el anillo heterocíclico puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxi, halógeno, C_1-C_6-alquilo, C_1-C_6-alquilo fluorado y C_1-C_6-alcoxi; y

R^b y R^c, en forma independiente entre sí, son H, halógeno, CH_3, OCH_3, CHF_2, $OCHF_2$, CF_3 u OCF_3.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto I tiene los valores definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

27. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno clínico es una enfermedad del sistema nervioso central.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE es para tratar disfunciones cognitivas.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, CARACTERIZADO PORQUE es para tratar disfunciones cognitivas asociadas con la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia.

30. El uso de un compuesto de la fórmula I tal como se define en la reivindicación 24

y/o de sus sales de adición ácida toleradas fisiológicamente,

CARACTERIZADO PORQUE es para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno clínico susceptible de tratamiento con un ligando del receptor 5-HT6.

31. El uso de acuerdo con la reivindicación 30, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto I tiene los valores que se definen en la reivindicación 25.

32. El uso de acuerdo con la reivindicación 30 o 31, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto I tiene los valores definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

33. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, CARACTERIZADO PORQUE el trastorno clínico es una enfermedad del sistema nervioso central.

34. El uso de acuerdo con la reivindicación 33, CARACTERIZADO PORQUE es para el tratamiento de disfunciones cognigtivas.

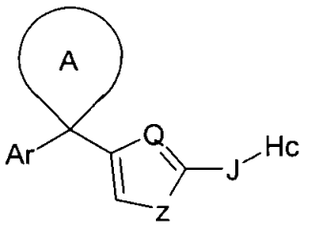
35. El uso de acuerdo con la reivindicación 34, CARACTERIZADO PORQUE es para el tratamiento de disfunciones cognitivas asociadas con la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia.

36. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende al menos un compuesto que tiene una afinidad por el receptor de dopanima D_3 y al menos un compuesto que tiene una afinidad por el receptor $5HT_6$ y opcionalmente al menos un vehículo y/o substancia auxiliar aceptable para uso fisiológico.

37. El uso de al menos un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene una afinidad por el receptor de dopanima D_3 junto con al menos un compuesto que tiene una afinidad por el receptor $5HT_6$ o de la composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 36 para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central.

38. La composición o el uso de acuerdo con las reivindicaciones 36 o 37, CARACTERIZADA PORQUE el compuesto que tiene una afinidad por el receptor de dopanima D_3 tiene una constante de unión K_i por el receptor de dopamina D_3 de como máximo 150 nM y donde el compuesto que tiene una afinidad por el receptor $5HT_6$ tiene una constante de unión K_i por el receptor $5HT_6$ de cómo máximo 150 nM.

39. El uso de al menos un compuesto CARACTERIZADO PORQUE tiene una afinidad por ambos, el receptor de dopanima D_3 y el receptor $5HT_6$ para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central, excepto los compuestos de la fórmula



donde

Ar es un anillo arilo o heteroarilo sustituido o insustituido;

A es un anillo cicloalquilo o heterociclilo sustituido o no sustituido que tiene entre 3 y 7 miembros;

Hc es un anillo de heterociclilo o heteroarilo sustituido o no sustituido que contiene nitrógeno;

Q es C-K o N, donde K es H, alquilo inferior, halógeno o ciano;

Z es O, S o NR, donde R es H o alquilo inferior;

J es una cadena que tiene entre 0 y 8 unidades seleccionadas entre metileno no sustituido o sustituido; NR^8, O y S, donde R^8 es H o alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo o hetarilo no sustituido o sustituido.

40. El uso de al menos un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es un antagonista del receptor de dopanima D_3 y también tiene afinidad por el receptor $5HT_6$ para preparar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central.

41. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39 o 40, CARACTERIZADO PORQUE la consante de unión del receptor de dopanima D_3 receptor y con el receptor $5HT_6$ K_i es como máximo 150 nM.

42. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 37 a 41, CARACTERIZADO PORQUE es para el tratamiento de disfunciones cognitivas.

43. El uso de acuerdo con la reivindicación 42 CARACTERIZADO PORQUE es para el tratamiento de disfunciones congitivas asociadas con la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia.

44. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39 a 43, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto tiene los valores definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, 24 o 25.

p.p. Abbott GMBH & Co. KG

Miguel N. Armando (627)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-108799- -00000-0000

Fecha: 2008-10-10 17:19:29 Dep: 2020 NUECREACIONE
Fra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 305

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- Descripción de la invención [X] 2.
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de 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 [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 10 oct/08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ABBOTT GMBH & CO KG

REFERENCIA	Radicación No.	8 108799
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/053807
	Fecha inicio fase nacional	19/11/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 14979

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpall 28 NOV. 2008

LLOREDA & CIA. S. A.
ABOGADOS

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-108799- -00003-0000
Fecha: 2009-01-22 16:20:14 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 467 SOLICIPRORROGA Folios: 2

Re: P1.-**ABBOTT GMBH & CO. KG**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para **"ARILSULFONAS HETEROCICLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6".-** Clase **C07D 205/04**.-Expediente número **08-108.799**.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 28 de Noviembre de 2008.

2. Atentamente ruego a usted concederme un plazo de dos meses para dar respuesta al auto antes mencionado, cuyo termino vence el próximo **28 de Enero de 2009**.

3. Anexo acompaño recibo número 09 – 1.249, que acredita el pago de los derechos que dicho plazo causa.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 1,249
FECHA : ENERO 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-108799- -00003-0000
Fecha: 2009-01-22 16:20:14 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 467 SOLICIPRORROGA Folios: 2

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	10521431	07/01/2009	348,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
		TOTAL : $	81,000.00

SON: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

REL DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

330

LLOREDA & CIA. S. A.
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-108799- -00004-0000
Fecha: 2009-03-20 16:32:31 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 60

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5°. PISO
www.lloredacamacho.com
jllcco@lloredacamacho.com

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: P1.-**ABBOTT GMBH & CO. KG**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para **"ARILSULFONAS HETEROCICLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6"**.- Clase **C07D 205/04**.-Expediente número **08-108.799**.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 28 de Noviembre de 2008 y a mi memorial de plazo de 22 de Enero de 2009.

2. Dando cumplimiento al mencionado requerimiento, atentamente me permito presentar a ese Despacho los documentos que acreditan el traspaso que los autores del invento de la referencia hacen a favor de mi representado de los derechos sobre la misma, debidamente apostillados, junto con las Traducciones Oficiales números 2009-03-16-153, 2009-03-16-154, 2009-03-16-155, 2009-03-16-156 y 2009-03-18-161 debidamente legalizadas hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo los números 887631, 887632, 887623, 887624, 887625, 887628, 887627, 889032 y 889033 de 17 y 19 de Marzo de 2009, respectivamente.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-03-16-153
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "ARILSULFONAS HETEROCICLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACION DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6", documento escrito en inglés y en español.

Inventores

GRANDEL Roland
(firma: ilegible)
BRAJE William Martin

HAUPT Andreas

TURNER Sean, Colm
(firma: ilegible)
LANGE Udo

DRESCHER Karla

UNGER Liliane

PLATA Dan
(firma: ilegible) (firma: ilegible)
_ppa. S. Zimmermann ----ppa. J. Bachmann – Funcionarios Autorizados –
Abbott GMBH & CO. KG.

Cesionario

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

U.R.Nr. 3324/2008

Yo, Alfred Kluge, notario público en Ludwigshafen/Rhine, República Federal de Alemania, por el presente certifico y confirmo que las firmas anteriores de

1. a) el Dr. Wilfried Martin Braje, residente en Unter dem Hopfenberge 15, 31737 Rinteln, Alemania, compareció ante mí,

   b) el Dr. Udo Lange, residente en Folkungerstr. 19, 13593, Berlín, Alemania, compareció ante mí,

   son fieles y válidas;

2. a) la señora Susanne Zimmermann, Asesora Legal en Ludwigshafen/Rhine, compareció ante mí,

   b) el Dr. Jürgen Bachmann Asesor Legal en Ludwigshafen/Rhine, compareció ante mí,

   son fieles y válidas.

Después de verificar hoy un resumen certificado de registro comercial competente fechado el día 21 de octubre de 2008, por el presente confirmo que la señora Zimmermann y el doctor Bachmann son directores autorizados para representar conjuntamente a Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden (Tribunal del Distrito de Wiesbaden/Alemania, HR A 4888).

Ludwigshafen/Rhine, este día 14 de noviembre de 2008

Sello

(firma: ilegible)
(Kluge)
Notario Público

Wert: 10.000, -- EUR

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de marzo de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UNA APOSTILLA, DOCUMENTO ESCRITO EN ALEMÁN

APOSTILLA

Apostilla de la AUDIENCIA PROVINCIAL DE FRANKENTHAL, Palatinado, República Federal de Alemania, documento escrito en alemán.

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 16 días del mes de marzo de 2009.

G. A. Förster

Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

- - 0 - -

A P O S T I L L A

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

   Este documento público

2. está firmado por el Notario

   Alfred K l u g e

3. en su condición de

   Notario Público

4. está provisto con el sello/timbre

   del Notario Alfred Kluge

   en Ludwigshafen en el Rin

G. A. Förster

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

335

Certificado

5. en Frankenthal (Palatinado)

6. el 20 de noviembre de 2008

7. por la Presidenta de la Audiencia Provincial

8. bajo el No. 91 Eb - 1539/08

9. Sello/Timbre: El Presidente de la Audiencia Provincial (con escudo)

10. Firma

(fdo.) *ilegible*

.....

(Christian Köneke)

Juez en la Audiencia Provincial

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 MAR 17 P 12:31
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Nota de Costos:

Tasa 13,50 €

- - 0 - -

G. A. Förster
GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UNA APOSTILLA, DOCUMENTO ESCRITO EN ALEMÁN

APOSTILLA

Apostilla de la AUDIENCIA PROVINCIAL DE FRANKENTHAL, Palatinado, República Federal de Alemania, documento escrito en alemán.

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 16 días del mes de marzo de 2009.

G. A. Förster

Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

- - 0 - -

A P O S T I L L A

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

   Este documento público

2. está firmado por el Notario

   Alfred K l u g e

3. en su condición de

   Notario Público

4. está provisto con el sello/timbre

   del Notario Alfred Kluge

   en Ludwigshafen en el Rin

G. A. Förster
GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

8174 COOA

ASSIGNMENT

The undersign,

1. GRANDEL, Roland
2. BRAJE, Wilfried Martin
3. HAUPT, Andreas
4. TURNER, Sean Colm
5. LANGE, Udo
6. DRESCHER, Karla
7. UNGER, Liliane
8. PLATA, Dan

domiciled in:

1. Birkenweg 49, 69221 Dossenheim, Germany
2. Unter dem Hopfenberge 15, 31737 Rinteln, Germany
3. Schaelzigweg 52, 68723 Schwetzingen, Germany
4. Lameystr. 21, 68165 Mannheim, Germany
5. Folkungerstr. 19, 13593 Berlin, Germany
6. Unteres Bieth 10, 69221 Dossenheim, Germany
7. Wollstr. 129, 67065 Ludwigshafen, Germany
8. 14265 West Shelley Lane, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventors of

HETEROCYCLIC ARYLSULPHONES SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF THE SEROTONIN 5HT6 RECEPTOR

..ate, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT GMBH & CO. KG

A corporation organized and existing under the laws of Germany,
domiciled at
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Germany

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

1. GRANDEL, Roland
2. BRAJE, Wilfried Martin
3. HAUPT, Andreas
4. TURNER, Sean Colm
5. LANGE, Udo
6. DRESCHER, Karla
7. UNGER, Liliane
8. PLATA, Dan

Domiciliado en

1. Birkenweg 49, 69221 Dossenheim, Alemania
2. Unter dem Hopfenberge 15, 31737 Rinteln, Alemania
3. Schaelzigweg 52, 68723 Schwetzingen, Alemania
4. Lameystr. 21, 68165 Mannheim, Alemania
5. Folkungerstr. 19, 13593 Berlin, Alemania
6. Unteres Bieth 10, 69221 Dossenheim, Alemania
7. Wollstr. 129, 67065 Ludwigshafen, Alemania
8. 14265 West Shelley Lane, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

ARILSULFONAS HETEROCÍCLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT GMBH & CO. KG

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Alemania
domiciliada en
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

Inventors

GRANDEL Roland

BRAJE Wilfried Martin

HAUPT Andreas

TURNER Sean, Colm

LANGE Udo

DRESCHER Karla

UNGER Liliane

PLATA Dan

ppa. S. Zimmermann ppa. J. Bachmann - Senior Authorised Officers -
Abbott GmbH & CO. KG.
Assignee

CERTIFICADO NOTARIAL

A los días del mes de de 200 , compareció personalmente ante mí, Notario Público,

quien doy fé de conocer y me consta que la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 14th day of November 2008 personally appeared before me, a Notary Public, Alfred Kluge at Ludwigshafen, Germany,

1. Braje, Dr. Wilfried Martin,
2. Lange, Dr. Udo,
3. Mrs. Susanne Zimmermann,
4. Dr. Jürgen Bachmann,

to me known and known to me to be the person described in and who have executed the foregoing document, and they duly acknowledged to me that they executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

Alfred Kluge Notar in Ludwigshafen am Rhein

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land : Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar
   Alfred K l u g e
3. in seiner Eigenschaft als
   öffentlicher Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
   des Notars Alfred Kluge
   in Ludwigshafen am Rhein

Bestätigt

5. in Frankenthal (Pfalz)
6. am 20. November 2008
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Eb - 1539/08

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift
    Im Auftrag

.....
(Christian Köneke)
Richter am Landgericht

Kostenvermerk:
Gebühr 13,50 €

U.R.Nr. 3324/2008

I, Alfred Kluge, notary public at Ludwigshafen/ Rhine, Federal Republic of Germany, hereby testify and confirm that the foregoing signatures of

1. a) Dr. Wilfried Martin **Braje**, residing at Unter dem Hopfenberge 15, 31737 Rinteln, Germany, personally known to me,

   b) Dr. Udo **Lange**, residing at Folkungerstr. 19, 13593 Berlin, Germany, personally known to me,

   are true and valid;

2. a) Mrs. Susanne **Zimmermann**, Counsel at Ludwigshafen/Rhine, personally known to me,

   b) Dr. Jürgen **Bachmann**, Counsel at Ludwigshafen/Rhine, personally known to me,

   are true and valid.

   After having checked today a certified extract of the competent register of commerce dated 21st day of October, 2008, I herewith confirm that Mrs. Zimmermann and Dr. Bachmann are directors who are authorized to jointly represent **Abbott GmbH & Co. KG**, Wiesbaden (District Court of Wiesbaden/ Germany, HR A 4888).

Ludwigshafen/Rhine, this 14th day of November, 2008

(K l u g e)
notary public

Wert: 10.000,-- EUR

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land : Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar
   Alfred K l u g e
3. in seiner Eigenschaft als
   öffentlicher Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
   des Notars Alfred Kluge
   in Ludwigshafen am Rhein

Bestätigt

5. in Frankenthal (Pfalz)
6. am 20. November 2008
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Eb - 1540/08

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift
Im Auftrag

.....
(Christian Köneke)
Richter am Landgericht

Kostenvermerk:
Gebühr 13,50 €

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-03-16-154
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "ARILSULFONAS HETEROCICLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACION DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6", documento escrito en inglés y en español.

Inventores

_____

GRANDEL Roland

_____

BRAJE William Martin

_____

HAUPT Andreas
(firma: ilegible)
TURNER Sean, Colm

_____

LANGE Udo
(firma: ilegible)

_____

DRESCHER Karla
(firma: ilegible)
UNGER Liliane

_____

PLATA Dan

(firma: ilegible) (firma: ilegible)

_ppa. S. Zimmermann ----ppa. J. Bachmann – Funcionarios Autorizados –
Abbott GMBH & CO. KG.
Cesionario

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

U.R.Nr. 3444/2008

Yo, Alfred Kluge, notario público en Ludwigshafen/Rhine, República Federal de Alemania, por el presente certifico y confirmo que las firmas anteriores de

1. a) el Dr. Sean Colm Turner, nacido el 4 de abril de 1969, residente en Lameystraße 21, 68165 Mannheim, Alemania, ciudadano del Reino Unido, a quien conozco personalmente,

b) la Dra. Karla Drescher, nacida el 27 de septiembre de 1952, residente en Unteres Bieth 10, 69221 Dossenheim, Alemania, a quien conozco personalmente,

c) la Dra. Liliana Unger, nacida el 5 de marzo de 1948, residente en Wollstraße 129, 67065 Ludwigshafen, Alemania, a quien conozco personalmente,

son fieles y válidas;

2. a) la señora Susanne Zimmermann, Asesora Legal en Ludwigshafen/Rhine, a quien conozco personalmente,

b) el Dr. Jürgen Bachmann Asesor Legal en Ludwigshafen/Rhine, a quien conozco personalmente,

son fieles y válidas.

Después de verificar hoy un resumen certificado del registro comercial competente fechado el día 21 de octubre de 2008, por el presente confirmo que la señora Zimmermann y el doctor Bachmann son directores autorizados para representar conjuntamente a Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden (Tribunal del Distrito de Wiesbaden/Alemania, HR A 4888).

Ludwigshafen/Rhine, este día 25 de septiembre de 2008

Sello

(firma: ilegible)
(Kluge)
Notario Público

Wert: 10.000, -- EUR

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de marzo de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UNA APOSTILLA, DOCUMENTO ESCRITO EN ALEMÁN

APOSTILLA

Apostilla de la AUDIENCIA PROVINCIAL DE FRANKENTHAL, Palatinado, República Federal de Alemania, documento escrito en alemán.

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 16 días del mes de marzo de 2009.

Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

- - 0 - -

A P O S T I L L A

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

   Este documento público

2. está firmado por el Notario

   Alfred K l u g e

3. en su condición de

   Notario Público

4. está provisto con el sello/timbre

   del Notario Alfred Kluge

   en Ludwigshafen en el Rin

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

Certificado

5. en Frankenthal (Palatinado)

6. el 2 de diciembre de 2008

7. por la Presidenta de la Audiencia Provincial

8. bajo el No. 91 Eb - 1606/08

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 MAR 17 P 12:26
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

9. Sello/Timbre: El Presidente de la Audiencia Provincial (con escudo)

10. Firma

(fdo.) *ilegible*

.....

(Christian Köneke)

Juez en la Audiencia Provincial

8876 23
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
DOCUMENTO DESEMPEÑA ASFUNCIONES INDICADAS

Nota de Costos:

Tasa 13,50 €

- - 0 - -

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

8174 COOA

ASSIGNMENT

The undersign,

1. GRANDEL, Roland
2. BRAJE, Wilfried Martin
3. HAUPT, Andreas
4. TURNER, Sean Colm
5. LANGE, Udo
6. DRESCHER, Karla
7. UNGER, Liliane
8. PLATA, Dan

domiciled in

1. Birkenweg 49, 69221 Dossenheim, Germany
2. Unter dem Hopfenberge 15, 31737 Rinteln, Germany
3. Schaelzigweg 52, 68723 Schwetzingen, Germany
4. Lameystr. 21, 68165 Mannheim, Germany
5. Folkungerstr. 19, 13593 Berlin, Germany
6. Unteres Bieth 10, 69221 Dossenheim, Germany
7. Wollstr. 129, 67065 Ludwigshafen, Germany
8. 14265 West Shelley Lane, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventors of

HETEROCYCLIC ARYLSULPHONES SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF THE SEROTONIN 5HT6 RECEPTOR

state, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT GMBH & CO. KG

A corporation organized and existing under the laws of Germany,
domiciled at
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Germany

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

1. GRANDEL, Roland
2. BRAJE, Wilfried Martin
3. HAUPT, Andreas
4. TURNER, Sean Colm
5. LANGE, Udo
6. DRESCHER, Karla
7. UNGER, Liliane
8. PLATA, Dan

Domiciliado en

1. Birkenweg 49, 69221 Dossenheim, Alemania
2. Unter dem Hopfenberge 15, 31737 Rinteln, Alemania
3. Schaelzigweg 52, 68723 Schwetzingen, Alemania
4. Lameystr. 21, 68165 Mannheim, Alemania
5. Folkungerstr. 19, 13593 Berlin, Alemania
6. Unteres Bieth 10, 69221 Dossenheim, Alemania
7. Wollstr. 129, 67065 Ludwigshafen, Alemania
8. 14265 West Shelley Lane, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

ARILSULFONAS HETEROCÍCLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT GMBH & CO. KG

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Alemania
domiciliada en
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

350

Inventors

GRANDEL Roland

BRAJE Wilfried Martin

HAUPT Andreas

TURNER Sean, Colm

LANGE Udo

Karla Drescher

DRESCHER Karla

Liliane Unger

UNGER Liliane

PLATA Dan

ppa. S. Zimmermann ppa. J. Bachmann - Senior Authorised Officers -
Abbott GmbH & CO. KG.
Assignee

CERTIFICADO NOTARIAL

A los días del mes de de 200 , compareció personalmente ante mí, Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 25th day of November 2018 personally appeared before me, a Notary Public. Alfred Kluge at Ludwigshafen, Germany,

1. Dr. Sean Colm **Turner**,
2. Dr. Karla **Drescher**,
3. Dr. Liliane **Unger**,
4. Mrs. Susanne **Zimmermann**,
5. Dr. Jürgen **Bachmann**,

to me known and known to me to be the person described in and who have executed the foregoing document, and they duly acknowledged to me that they executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

Alfred Kluge 2 Notar in Ludwigshafen am Rhein

U.R.Nr. 3444/2008

I, Alfred Kluge, notary public at Ludwigshafen/ Rhine, Federal Republic of Germany, hereby testify and confirm that the foregoing signatures of

1. a) Dr. Sean Colm **Turner**, born on April 4, 1969, residing at Lameystraße 21, 68165 Mannheim, Germany, Citizen of United Kingdom, personally known to me,

   d) Dr. Karla **Drescher**, née Quiring, born on September 27, 1952, residing at Unteres Bieth 10, 69221 Dossenheim, Germany, personally known to me,

   c) Dr. Liliane **Unger**, née Keysers, born on March 5, 1948, residing at Wollstraße 129, 67065 Ludwigshafen, Germany, personally known to me,

   are true and valid;

2. a) Mrs. Susanne **Zimmermann**, Counsel at Ludwigshafen/Rhine, personally known to me,

   b) Dr. Jürgen **Bachmann**, Counsel at Ludwigshafen/Rhine, personally known to me,

   are true and valid.

   After having checked today a certified extract of the competent register of commerce dated 21st day of October, 2008, I herewith confirm that Mrs. Zimmermann and Dr. Bachmann are directors who are authorized to jointly represent **Abbott GmbH & Co. KG**, Wiesbaden (District Court of Wiesbaden/ Germany, HR A 4888).

Ludwigshafen/Rhine, this 25th day of September, 2008

(K l u g e)
notary public

Wert: 10.000,-- EUR

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land : Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar
   Alfred K l u g e
3. in seiner Eigenschaft als
   öffentlicher Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
   des Notars Alfred Kluge
   in Ludwigshafen am Rhein

Bestätigt

5. in Frankenthal (Pfalz)
6. am 2. Dezember 2008
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Eb - 1606/08

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift
    Im Auftrag

.....
(Christian Köneke)
Richter am Landgericht

Kostenvermerk:
Gebühr 13,50 €

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-03-16-155

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "ARILSULFONAS HETEROCICLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACION DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6", documento escrito en inglés y en español.

Inventores

GRANDEL Roland

BRAJE William Martin

(firma: ilegible)

HAUPT Andreas

TURNER Sean, Colm

LANGE Udo

DRESCHER Karla

UNGER Liliane

PLATA Dan

ABBOTT GmbH & Co. KG

ppa.	ppa.
(firma: ilegible)	(firma: ilegible)
T. Häußer	J. Bachmann - Funcionarios Autorizados
Abbott GmbH & CO. KG.	
Cesionario	

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

U.R. Nr. 175/2009

Yo, Alfred Kluge, notario público en Ludwigshafen/Rhine, República Federal de Alemania, por el presente certifico y confirmo que las firmas anteriores de

1. a) el señor Andreas Haupt, dirección comercial en Abbott GmbH & Co. KG, 67061 Ludwigshafen/Rhine, Knollstr. 50/ Alemania, a quien conozco personalmente,

   es fiel y válida;

2. a) la señora Tatiana Häußer, Asesora Legal en Ludwigshafen/Rhine, a quien conozco personalmente,

   b) el Dr. Jürgen Bachmann Asesor Legal en Ludwigshafen/Rhine, a quien conozco personalmente,

   son fieles y válidas.

Después de verificar hoy un resumen certificado del registro comercial competente fechado el día 13 de enero de 2009, por el presente confirmo que la señora Häußer y el doctor Bachmann son directores autorizados

para representar conjuntamente a Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden (Tribunal del Distrito de Wiesbaden/Alemania, HR A 4888).

Ludwigshafen/Rhine, este día 20 de enero de 2009

Sello

(firma: ilegible)
(Kluge)
Notario Público

Wert: 10.000, -- EUR

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de marzo de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UNA APOSTILLA, DOCUMENTO ESCRITO EN ALEMÁN

APOSTILLA

Apostilla de la AUDIENCIA PROVINCIAL DE FRANKENTHAL, Palatinado, República Federal de Alemania, documento escrito en alemán.

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 16 días del mes de marzo de 2009.

G. A. Förster

Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

- - 0 - -

A P O S T I L L A

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

   Este documento público

2. está firmado por el Notario

   Alfred K l u g e

3. en su condición de

   Notario Público

4. está provisto con el sello/timbre

   del Notario Alfred Kluge

   en Ludwigshafen en el Rin

G. A. Förster
GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

Certificado

5. en Frankenthal (Palatinado)

6. el 29 de enero de 2009

7. por la Presidenta de la Audiencia Provincial

8. bajo el No. 91 Eb - 98/09

9. Sello/Timbre: El Presidente de la Audiencia Provincial (con escudo)

10. Firma

(fdo.) *ilegible*

.....

(Christian Koneke)

Juez en la Audiencia Provincial

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

8876 Gerhard Forster

DOCUMENTO DESPACHADO AS FUNCIONARIOS SIN CARGAS

Nota de Costos:

Tasa 13,50 €

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

2009 MAR 17 P 12: 28

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

- - 0 - -

G. A. Forster

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UNA APOSTILLA, DOCUMENTO ESCRITO EN ALEMÁN

APOSTILLA

Apostilla de la AUDIENCIA PROVINCIAL DE FRANKENTHAL, Palatinado, República Federal de Alemania, documento escrito en alemán.

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 16 días del mes de marzo de 2009.

G. A. Förster

Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

- - 0 - -

A P O S T I L L A

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

   Este documento público

2. está firmado por el Notario

   Alfred K l u g e

3. en su condición de

   Notario Público

4. está provisto con el sello/timbre

   del Notario Alfred Kluge

   en Ludwigshafen en el Rin

G. A. Förster

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

360

Certificado

5. en Frankenthal (Palatinado)

6. el 29 de enero de 2009

7. por la Presidenta de la Audiencia Provincial

8. bajo el No. 91 Eb - 99/09

9. Sello/Timbre: El Presidente de la Audiencia Provincial (con escudo)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 MAR 17 P 12:28
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

10. Firma

Por delegación

(fdo.) *ilegible*

.....

(Christian Köneke)

Juez en la Audiencia Provincial

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

8876 25

Gerhard Forster

Nota de Costos:

Tasa 13,50 €

- - 0 - -

G. A. Förster
GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

8174 COOA
-Kolumbien-

ASSIGNMENT

The undersign,

1. GRANDEL, Roland
2. BRAJE, Wilfried Martin
3. HAUPT, Andreas
4. TURNER, Sean Colm
5. LANGE, Udo
6. DRESCHER, Karla
7. UNGER, Liliane
8. PLATA, Dean

domiciled in

1. Birkenweg 49, 69221 Dossenheim, Germany
2. Unter dem Hopfenberge 15, 31737 Rinteln, Germany
3. Schaelzigweg 52, 68723 Schwetzingen, Germany
4. Lameystr. 21, 68165 Mannheim, Germany
5. Folkungerstr. 19, 13593 Berlin, Germany
6. Unteres Bleth 10, 69221 Dossenheim, Germany
7. Wollstr. 129, 67065 Ludwigshafen, Germany
8. 14265 West Shelley Lane, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventors of

HETEROCYCLIC ARYLSULPHONES SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF THE SEROTONIN 5HT6 RECEPTOR

state, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT GMBH & CO. KG

A corporation organized and existing under the laws of Germany,
domiciled at
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Germany

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

1. GRANDEL, Roland
2. BRAJE, Wilfried Martin
3. HAUPT, Andreas
4. TURNER, Sean Colm
5. LANGE, Udo
6. DRESCHER, Karla
7. UNGER, Liliane
8. PLATA, Dean

Domiciliado en

1. Birkenweg 49, 69221 Dossenheim, Alemania
2. Unter dem Hopfenberge 15, 31737 Rinteln, Alemania
3. Schaelzigweg 52, 68723 Schwetzingen, Alemania
4. Lameystr. 21, 68165 Mannheim, Alemania
5. Folkungerstr. 19, 13593 Berlin, Alemania
6. Unteres Bleth 10, 69221 Dossenheim, Alemania
7. Wollstr. 129, 67065 Ludwigshafen, Alemania
8. 14265 West Shelley Lane, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

ARILSULFONAS HETEROCÍCLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT GMBH & CO. KG

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Alemania
domiciliada en
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

Inventors

GRANDEL Roland

BRAJE Wilfried Martin

HAUPT Andreas

TURNER Sean, Colm

LANGE Udo

DRESCHER Karla

UNGER Liliane

PLATA Dan

ABBOTT GmbH & Co. KG
ppa. ppa.
T. Häußer J. Bachmann - Senior Authorised Officers -
Abbott GmbH & CO. KG.
Assignee

CERTIFICADO NOTARIAL

A los días del mes de de 200 , compareció personalmente ante mí, Notario Público,

quien doy fé de conocer y me consta que la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 20th day of January, 200 9 personally appeared before me, a Notary Public, Alfred Kluge at Ludwigshafen, Germany,

1. Mr. Andreas Haupt,
2. Mrs. Tatjana Häußer,
3. Dr. Jürgen Bachmann

to me known and known to me to be the person described in and who have executed the foregoing document, and they duly acknowledged to me that they executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

Alfred Kluge 2 Notar in Ludwigshafen am Rhein

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land : Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar
   Alfred K l u g e
3. in seiner Eigenschaft als
   öffentlicher Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
   des Notars Alfred Kluge
   in Ludwigshafen am Rhein

Bestätigt

5. in Frankenthal (Pfalz)
6. am 29. Januar 2009
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Eb - 98/09

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift
    Im Auftrag

.....
(Christian Köneke)
Richter am Landgericht

Kostenvermerk:
Gebühr 13,50 €

U.R.Nr. 175 /2009

I, Alfred Kluge, notary public at Ludwigshafen/ Rhine, Federal Republic of Germany, hereby testify and confirm that the foregoing signature/s of

1. Mr. Andreas **Haupt**, business address at Abbott GmbH & Co. KG, 67061 Ludwigshafen/Rhine, Knollstr. 50/ Germany, personally known to me,

   is true and valid;

2. a) Mrs. Tatjana **Häußer**, Counsel at Ludwigshafen/Rhine, personally known to me,

   b) Dr. Jürgen **Bachmann**, Counsel at Ludwigshafen/Rhine, personally known to me,

are true and valid.

After having checked today a certified extract of the competent register of commerce dated 13th day of January, 2009, I herewith confirm that Mrs. Häußer and Dr. Bachmann are directors who are authorized to jointly represent **Abbott GmbH & Co. KG**, Wiesbaden (District Court of Wiesbaden/Germany, HR A 4888).

Ludwigshafen/Rhine, this 20th day of January, 2009



(K l u g e)
notary public

Wert: 10.000,-- EUR

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land : Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar
   Alfred K l u g e
3. in seiner Eigenschaft als
   öffentlicher Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
   des Notars Alfred Kluge
   in Ludwigshafen am Rhein

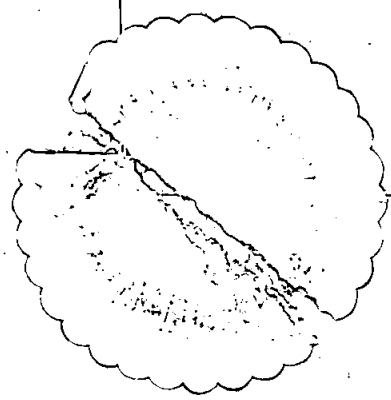
Bestätigt

5. in Frankenthal (Pfalz)
6. am 29. Januar 2009
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Eb - 99/09

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift
    Im Auftrag

.....
(Christian Köneke)
Richter am Landgericht



Kostenvermerk:
Gebühr 13,50 €

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-03-16-156
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "ARILSULFONAS HETEROCICLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACION DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6", documento escrito en inglés y en español.

Inventores
(firma: ilegible)
GRANDEL Roland

_____

BRAJE William Martin

_____

HAUPT Andreas

_____

TURNER Sean, Colm

_____

LANGE Udo

_____

DRESCHER Karla

_____

UNGER Liliane

_____

PLATA Dan

(firma: ilegible) (firma: ilegible)

ppa. S. Zimmermann ppa. J. Bachmann - Funcionarios Autorizados -

Abbott GmbH & CO. KG.

Cesionario

Certificado Notarial

Ante mí, Wolfgang Schmenger, un notario público de Alemania, compareció

El señor doctor Roland Grandel, nacido el 30.12.1967,
Birkenweg 49, 69221 Dossenheim
- a quien conozco personalmente -

quien sé que es la persona que firmó el documento anterior en su propio nombre y en representación de la sociedad llamada Abbott GmbH & Co. KG, Knollstraße 67061, Ludwigshafen, Alemania respectivamente.

Certifico que el señor Roland Grandel firmó en mi presencia.
Heidelberg, 07.11.2008

Notariat 1 Heidelberg

(firma: ilegible)
Schmenger
Notario

U.R. Nr. 3323/2008

Yo, Alfred Kluge, notario público en Ludwigshafen/Rhine, República Federal de Alemania, por el presente certifico y confirmo que las firmas anteriores de

1. la señora Susanne Zimmermann, asesora legal en Ludwigshafen/Rhine, a quien conozco personalmente,

2. el doctor Jürgen Bachmann, Asesor Legal de Patentes en Ludwigshafen/Rhine, a quien conozco personalmente,

son fieles y válidas.

Después de verificar hoy un resumen certificado del registro comercial competente fechado el día 21 de octubre de 2008, por el presente confirmo que la señora Zimemrmann y el doctor Bachmann son directores autorizados para representar conjuntamente a Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden (Tribunal del Distrito de Wiesbaden/Alemania, HR A 4888).

Ludwigshafen/Rhine, este día 14 de noviembre de 2008

Sello

(firma: ilegible)
(Kluge)
Notario Público

Wert: 10.000, -- EUR

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de marzo de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

370

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UNA APOSTILLA, DOCUMENTO ESCRITO EN ALEMÁN

APOSTILLA

Apostilla de la AUDIENCIA PROVINCIAL DE HEIDELBERG, República Federal de Alemania, documento escrito en alemán.

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 16 días del mes de marzo de 2009.

G. A. Förster

Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

- - 0 - -

A P O S T I L L A

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

   Este documento público

2. está firmado por el Director de Notariado **Schmenger**

3. en su condición de Notario

   en el Notariado de Heidelberg

4. está provisto con el sello/timbre

G. A. Förster
GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

del Notariado de Heidelberg

Certificado

5. en Heidelberg 6. el 10 de noviembre de 2008

7. por el Presidente de la Audiencia Provincial Lotz

8. bajo el No. T 910 a - 1496/08

9. Sello/Timbre: Audiencia Provincial de Heidelberg (con escudo)

10. Firma

(fdo.) *ilegible*

Lotz

- - 0 - -

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
8 7 b 2 7
DOCUMENTO DE EXEMPEJA FUNCIONES DIPLOMATICAS
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 MAR 17 12:09
JEFE DE LEGALIZACION BOGOTA D.C.

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UNA APOSTILLA, DOCUMENTO ESCRITO EN ALEMÁN

APOSTILLA

Apostilla de la AUDIENCIA PROVINCIAL DE FRANKENTHAL, Palatinado, República Federal de Alemania, documento escrito en alemán.

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 16 días del mes de marzo de 2009.

G. A. Forster

Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

- - 0 - -

A P O S T I L L A

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

   Este documento público

2. está firmado por el Notario

   Alfred K l u g e

3. en su condición de

   Notario Público

4. está provisto con el sello/timbre

   del Notario Alfred Kluge

   en Ludwigshafen en el Rin

G. A. Forster

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

Certificado

5. en Frankenthal (Palatinado)

6. el 20 de noviembre de 2008

7. por la Presidenta de la Audiencia Provincial

8. bajo el No. 91 Eb - 1541/08

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 MAR 17 P 12: 30
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

9. Sello/Timbre: El Presidente de la Audiencia Provincial (con escudo)

10. Firma

(fdo.) *ilegible*

.....

(Christian Köneke)

Juez en la Audiencia Provincial

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
887628
Gerhard Forster
DOCUMENTO DESEMPEÑA AS FUNCIONES INDICADAS

Nota de Costos:

Tasa 13,50 €

- - 0 - -

G. A. Forster
GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

8174 COOA

ASSIGNMENT

The undersign,

1. GRANDEL, Roland
2. BRAJE, Wilfried Martin
3. HAUPT, Andreas
4. TURNER, Sean Colm
5. LANGE, Udo
6. DRESCHER, Karla
7. UNGER, Liliane
8. PLATA, Dan

domiciled in

1. Birkenweg 49, 69221 Dossenheim, Germany
2. Unter dem Hopfenberge 15, 31737 Rinteln, Germany
3. Schaelzigweg 52, 68723 Schwetzingen, Germany
4. Lameystr. 21, 68165 Mannheim, Germany
5. Folkungerstr. 19, 13593 Berlin, Germany
6. Unteres Bleth 10, 69221 Dossenheim, Germany
7. Wollstr. 129, 67065 Ludwigshafen, Germany
8. 14265 West Shelley Lane, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventors of

HETEROCYCLIC ARYLSULPHONES SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF THE SEROTONIN 5HT6 RECEPTOR

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT GMBH & CO. KG

A corporation organized and existing under the laws of Germany,
domiciled at
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Germany

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

1. GRANDEL, Roland
2. BRAJE, Wilfried Martin
3. HAUPT, Andreas
4. TURNER, Sean Colm
5. LANGE, Udo
6. DRESCHER, Karla
7. UNGER, Liliane
8. PLATA, Dan

Domiciliado en

1. Birkenweg 49, 69221 Dossenheim, Alemania
2. Unter dem Hopfenberge 15, 31737 Rinteln, Alemania
3. Schaelzigweg 52, 68723 Schwetzingen, Alemania
4. Lameystr. 21, 68165 Mannheim, Alemania
5. Folkungerstr. 19, 13593 Berlin, Alemania
6. Unteres Bieth 10, 69221 Dossenheim, Alemania
7. Wollstr. 129, 67065 Ludwigshafen, Alemania
8. 14265 West Shelley Lane, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

ARILSULFONAS HETEROCÍCLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT GMBH & CO. KG

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Alemania
domiciliada en
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia


HEIDELBERG



U.R.Nr. 3323/2008

I, Alfred Kluge, notary public at Ludwigshafen/Rhine, Federal Republic of Germany, hereby testify and confirm that the foregoing signatures of

1. Mrs. Susanne **Zimmermann**, Counsel at Ludwigshafen/Rhine, personally known to me,

2. Dr. Jürgen **Bachmann**, Patent Counsel at Ludwigshafen/Rhine, personally known to me,

are true and valid.

After having checked today a certified extract of the competent register of commerce dated 21st day of October, 2008, I herewith confirm that Mrs. Zimmermann and Dr. Bachmann are directors who are authorized to jointly represent **Abbott GmbH & Co. KG**, Wiesbaden (District Court of Wiesbaden/Germany HR A 4888).

Ludwigshafen/Rhine, this 14th day of November, 2008



(K l u g e)
notary public

Wert: 10.000,-- €

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land : Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar
   Alfred K l u g e
3. in seiner Eigenschaft als
   öffentlicher Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
   des Notars Alfred Kluge
   in Ludwigshafen am Rhein

Bestätigt

5. in Frankenthal (Pfalz)
6. am 20. November 2008
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Eb - 1541/08

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift
    Im Auftrag

.....
(Christian Köneke)
Richter am Landgericht

Kostenvermerk:
Gebühr 13,50 €

380

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-03-18-161
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "ARILSULFONAS HETEROCICLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACION DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6", documento escrito en inglés y en español.

Inventores

_____

GRANDEL Roland

_____

BRAJE William Martin

_____

HAUPT Andreas

_____

TURNER Sean, Colm

_____

LANGE Udo

_____

DRESCHER Karla

_____

UNGER Liliane
(firma: ilegible)
PLATA Dan

(firma: ilegible) (firma: ilegible)
_ppa. S. Zimmermann ----ppa. A. Flach – Funcionarios Autorizados –

Abbott GMBH & CO. KG.
Cesionario

Estado de Illinois

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Ludy Hall
3. actuando como Notario Público, Condado de Waukegan
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Springfield, Illinois
6. el día 26 de febrero de 2009
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S09 DL10675
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    Jesse White
    Estado de Illinois

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español

SELLO OFICIAL
LUDY HALL
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 08/02/2011

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 MAR 16 P 12:53
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

U.R.Nr. 785/2009

Yo, Ludwig Draxel-Fischer, Notario Público, como el representante oficialmente nominado de Alfred Kluge, Notario Público en Ludwigshafen/Rhine, República Federal de Alemania, por el presente certifico y confirmo que las firmas anteriores de

1. el señor Axel Flach, Asesor Legal General, en Ludwigshafen/Rhine, a quien conozco personalmente,
2. la señora Susanne Zimmermann, Asesora Legal General, en Ludwigshafen/Rhine, a quien conozco personalmente,

son fieles y válidas;

Después de verificar hoy un resumen certificado del registro comercial competente fechado el día 9 de marzo de 2009, por el presente confirmo que el señor Flach y la señora Zimmermann son directores autorizados para representar conjuntamente a Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden (Tribunal del Distrito de Wiesbaden/Alemania, HR A 4888).

Ludwigshafen/Rhine, este día 10 de marzo de 2009

Sello

(firma: ilegible)
(Draxel-Fischer)
Notario Público
como el representante nominado oficialmente de
Alfred Kluge, Notario Público

Wert: 10.000, -- EUR

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de marzo de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UNA APOSTILLA, DOCUMENTO ESCRITO EN ALEMÁN

APOSTILLA

Apostilla de la AUDIENCIA PROVINCIAL DE FRANKENTHAL, Palatinado, República Federal de Alemania, documento escrito en alemán.

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 17 días del mes de marzo de 2009.

Gerhard Alexander Forster Moreno
C.C. No. 79.392.484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 MAR 19 P 12: 05
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

--0--

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania
   Este documento público
2. está firmado por el Notario
   Draxel - Fischer
3. en su condición de suplente nombrado
   oficialmente del Notario Alfred Kluge
4. está provisto con el sello/timbre
   del Notario Alfred Kluge
   en Ludwigshafen en el Rin

Certificado

5. en Frankenthal (Palatinado)
6. el 11 de marzo de 2009
7. por la Presidenta de la Audiencia Provincial
8. bajo el No. 91 Eb - 251/09

9. Sello/Timbre: El Presidente de la Audiencia Provincial (con escudo)

10. Firma
    (fdo.) *ilegible*
    .....
    (Christian Köneke)
    Juez en la Audiencia Provincial

8890033

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Nota de Costos:
Tasa 13,50 €

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0622 - Minjusticia 1995

8174 COOA

ASSIGNMENT

The undersign,

1. GRANDEL, Roland
2. BRAJE, Wilfried Martin
3. HAUPT, Andreas
4. TURNER, Sean Colm
5. LANGE, Udo
6. DRESCHER, Karla
7. UNGER, Liliane
8. PLATA, Dan

domiciled in:

1. Birkenweg 49, 69221 Dossenheim, Germany
2. Unter dem Hopfenberge 15, 31737 Rinteln, Germany
3. Schaelzigweg 52, 68723 Schwetzingen, Germany
4. Lameystr. 21, 68165 Mannheim, Germany
5. Folkungerstr. 19, 13593 Berlin, Germany
6. Unteres Bleth 10, 69221 Dossenheim, Germany
7. Wollstr. 129, 67065 Ludwigshafen, Germany
8. 14265 West Shelley Lane, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventors of

HETEROCYCLIC ARYLSULPHONES SUITABLE FOR TREATING DISORDERS THAT RESPOND TO MODULATION OF THE SEROTONIN 5HT6 RECEPTOR

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT GMBH & CO. KG

A corporation organized and existing under the laws of Germany,
domiciled at
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Germany

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

1. GRANDEL, Roland
2. BRAJE, Wilfried Martin
3. HAUPT, Andreas
4. TURNER, Sean Colm
5. LANGE, Udo
6. DRESCHER, Karla
7. UNGER, Liliane
8. PLATA, Dan

Domiciliado en

1. Birkenweg 49, 69221 Dossenheim, Alemania
2. Unter dem Hopfenberge 15, 31737 Rinteln, Alemania
3. Schaelzigweg 52, 68723 Schwetzingen, Alemania
4. Lameystr. 21, 68165 Mannheim, Alemania
5. Folkungerstr. 19, 13593 Berlin, Alemania
6. Unteres Bleth 10, 69221 Dossenheim, Alemania
7. Wollstr. 129, 67065 Ludwigshafen, Alemania
8. 14265 West Shelley Lane, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

ARILSULFONAS HETEROCÍCLICAS APROPIADAS PARA TRATAR TRASTORNOS QUE RESPONDEN A LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR DE SEROTONINA 5HT6

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT GMBH & CO. KG

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Alemania
domiciliada en
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Alemania

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

Inventors

GRANDEL Roland

BRAJE Wilfried Martin

HAUPT Andreas

TURNER Sean, Colm

LANGE Udo

DRESCHER Karla

UNGER Liliane

Dan Plata 12 Feb 2009

PLATA Dan

ppa. A. Flach

ppa. S. Zimmermann ppa. J. Bachmann - Senior Authorised Officers -
Abbott GmbH & CO. KG.
Assignee

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

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 LUDY HALL

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, WAUKEGAN COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois

6. FEBRUARY 26, 2009

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. S09 DL10675

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — I 168.2

CERTIFICADO NOTARIAL

A los días del mes de de 200 , compareció personalmente ante mí, Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 12th day of FEBRUARY 2009 personally appeared before me, a Notary Public,

OFFICIAL SEAL
LUDY HALL
Notary Public, State of Illinois
My Commission Expires 08/02/2011

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

U.R.Nr. 785/2009

I, Ludwig Draxel-Fischer, Notary public, as the officially nominated representative of Alfred Kluge, notary public at Ludwigshafen/Rhine, Federal Republic of Germany, hereby testify and confirm that the foregoing signatures of

1. Mr. Axel **Flach** , Counsel,
   at Ludwigshafen/Rhine, personally known to me,

2. Mrs. Susanne **Zimmermann** , Counsel,
   at Ludwigshafen/Rhine, personally known to me,

are true and valid.

After having checked today a certified extract of the competent register of commerce dated 9th day of March, 2009, I herewith confirm that Mr. Flach and Mrs. Zimmermann are directors who are authorized to jointly represent **Abbott GmbH & Co. KG**, Wiesbaden (District Court of Wiesbaden/Germany, HR A 4888).

Ludwigshafen/Rhine, this 10th day of March, 2009

(Draxel-Fischer)
Notary public
as the official nominated
representative of the
Notary Public Alfred Kluge

Wert: 10.000,-- EUR

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land : Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Notar
   D r a x e l - F i s c h e r
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter
   Vertreter des Notars Alfred Kluge
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
   des Notars Alfred Kluge
   in Ludwigshafen am Rhein

Bestätigt

5. in Frankenthal (Pfalz)
6. am 11. März 2009
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Eb - 251/09

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift
    Im Auftrag

.....
(Christian Köneke)
Richter am Landgericht

Kostenvermerk:
Gebühr 13,50 €