

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 612 731**

(51) Int. Cl.:

C07D 207/08 (2006.01) **C07D 403/06** (2006.01)
C07D 209/08 (2006.01) **C07D 403/10** (2006.01)
C07D 209/44 (2006.01) **C07D 405/04** (2006.01)
C07D 217/06 (2006.01) **C07D 405/06** (2006.01)
C07D 241/04 (2006.01) **C07D 405/10** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.08.2009 PCT/US2009/053440**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2010 WO10021878**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2009 E 09791384 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2331499**

(54) Título: **Antagonistas de receptores al frío de mentol**

(30) Prioridad:

19.08.2008 US 89928 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.05.2017

(73) Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

(72) Inventor/es:

COLBURN, RAYMOND W.;
DAX, SCOTT L.;
FLORES, CHRISTOPHER M.;
LUDOVICI, DONALD W.;
MATHEWS, JAY M.;
XIA, MINGDE;
XU, XIAOQING;
YOUNGMAN, MARK A. y
ZHU, BIN

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 612 731 T3

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

Antagonistas de receptores al frío de mentol**DESCRIPCIÓN****5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente provisional de Estado Unidos N.º 61/089.928, presentada el 19 de agosto de 2008, actualmente en trámite, que se incorpora por este documento por referencia en su totalidad.

10 DECLARACIÓN REFERENTE A LA INVESTIGACIÓN O DESARROLLO FEDERALMENTE PATROCINADO

La investigación y el desarrollo de la invención descritos a continuación no fueron federalmente patrocinados.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los canales de receptores de potencial transitorio (TRP) son canales de cationes no selectivos que se activan mediante una variedad de estímulos. Se han identificado numerosos miembros de la familia de los canales de iones hasta la fecha, que incluyen el receptor al frío de mentol, también llamado TRPM8 (McKemy D.D., et al., *Nature* 2002, 416(6876), 52-58). Conjuntamente, los canales de TRP y los receptores tipo TRP relacionados connotan la capacidad de respuesta sensorial al continuo entero de exposición térmica, respondiendo selectivamente a temperaturas umbrales que oscilan de calientes perjudiciales a frías perjudiciales, además de a ciertos productos químicos que imitan estas sensaciones. Específicamente, se sabe que TRPM8 se estimula por temperaturas de frescas a frías, además de por agentes químicos tales como el mentol y la icilina, que pueden ser responsables de la sensación terapéutica refrescante que provocan estos agentes.

TRPM8 se localiza sobre neuronas nociceptivas primarias (fibras A-delta y C) y también se modula por señales de segundos mensajeros mediados por inflamación (Abe, J., et al., *Neurosci Lett* 2006, 397(1-2), 140-144; Premkumar, L.S., et al., *J. Neurosci*, 2005, 25(49), 11322-11329). La localización de TRPM8 sobre tanto las fibras A-delta como C puede proporcionar una base para la sensibilidad al frío anormal en afecciones patológicas en las que estas neuronas están alteradas, produciendo dolor, frecuentemente de una naturaleza urente (Kobayashi, K., et al., *J Comp Neurol*, 2005, 493(4), 596-606; Roza, C., et al., *Pain*, 2006, 120(1-2), 24-35; y Xing, H., et al., *J Neurophysiol*, 2006, 95(2), 1221-30). La intolerancia al frío y las sensaciones de ardor paradójicas inducidas por el frescor químico o térmico son estrechamente similares a los síntomas observados en una amplia gama de trastornos clínicos y así proporcionan una fuerte lógica para el desarrollo de moduladores de TRPM8 como novedosos agentes antihiperalgésicos o antialodínicos. También se sabe que TRPM8 se expresa en el cerebro, pulmón, vejiga, tubo gastrointestinal, vasos sanguíneos, próstata y células inmunitarias, proporcionándose así la posibilidad de modulación terapéutica en una amplia gama de enfermedades.

La solicitud de patente internacional WO 2006/040136 A1 de Bayer Healthcare AG describe supuestamente derivados de 4-benciloxi-fenilmethylamida sustituidos como antagonistas del receptor-1 al frío de mentol (CMR-1) para el tratamiento de trastornos urológicos. La solicitud de patente internacional WO 2006/040103 A1, de Bayer Healthcare AG, describe supuestamente métodos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades respiratorias o trastornos.

Las solicitudes de patente internacional WO 2007/017092A1, WO 2007/017093A1 y WO 2007/017094A1, de Bayer Healthcare AG, describen supuestamente benciloxifenilmethylcarbamato, amida del ácido 2-benciloxibenzoico sustituida y derivados de amida del ácido 2-benciloxibenzoico sustituida para el tratamiento de enfermedades asociadas al receptor al frío de mentol (CMR), también conocido como TRPM8.

Hay una necesidad en la materia de antagonistas de TRPM8 que puedan usarse para tratar una enfermedad, síndrome o afección en un mamífero en el que la enfermedad, síndrome o afección está afectado por la modulación de receptores de TRPM8, tales como dolor, las enfermedades que conducen a tal dolor, y disfunción pulmonar o vascular.

El documento WO 2006/040136 A1 desvela derivados de benciloxi-fenilmethylamida sustituidos, métodos para su preparación y su uso como antagonistas de receptores al frío de mentol.

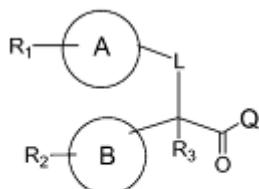
El documento WO 2007/017093 A1 desvela derivados de amida del ácido 2-benciloxi-benzoico sustituidos, métodos para su preparación y su uso como antagonistas de receptores al frío de mentol.

Childers W E et al. Expert Opin. Ther. Pat. (2008) 18(9) 1027-1067 desvelan diversos agonistas selectivos de cannabinoides de molécula pequeña, moduladores de canales de iones (canales de sodio, canales de calcio, canales de potasio, canales de receptores de potencial transitorio, canales de iones detectores de ácido y receptores purinérgicos), además de moduladores del sistema de norepinefrina, particularmente para su uso en el tratamiento de dolor.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Realizaciones de la presente invención se explican en las reivindicaciones independientes adjuntas. Sub-realizaciones de la presente invención se explican en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

- 5 La presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I)



15 Formula (I)

en la que

20 A es fenilo, tienilo o cicloalquilo C₅₋₇; o, cuando A es fenilo, L es -(CH₂)_mN(R₄)(CH₂)_n-, y R₁ y L están unidos en átomos de carbono adyacentes de fenilo, R₁ y R₄ se toman opcionalmente con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclico benzocondensado de 9 a 11 miembros;

25 R₁ es uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo (C₁₋₄), alcoxi C₁₋₄-carbonilo, flúor, cloro, bromo y ciano;

30 B está seleccionado del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀, benzotiofenilo, indolilo, furanilo, tiazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, pirimidinilo, dihidrobenzofuranilo, benzotiazolilo, azabenzotiofenilo y piridinilo;

35 R₂ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilitio C₁₋₄, flúor, cloro, bromo y ciano;

y R₂ es opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilamino, alquil C₁₋₄-aminocarbonilo, dialquil (C₁₋₄)-aminocarbonilo, trifluorometilo, trifluorometanosulfonilo, trifluorometoxi, fenilo, pirimidinilo, N-morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metil-piperazinilo, piridinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, 4-(3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo) opcionalmente sustituido en el nitrógeno con t-butoxicarbonilo, e hidroxialquilo (C₁₋₄);

40 en el que el fenilo de R₂ está opcionalmente sustituido con carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, halógeno, tetrazol o trifluorometilo;

L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n- o -CH₂-;

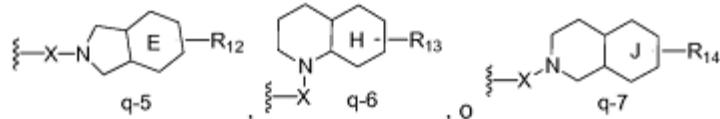
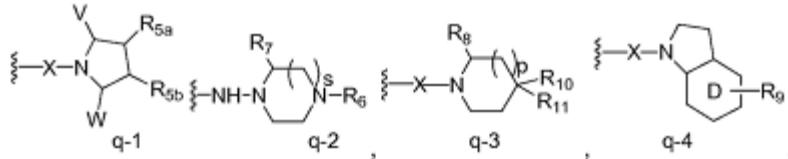
m y n son independientemente 0 o 1, de forma que la suma de m+n no sea superior a 1;

y Z es O, S o NR₄; a condición de que cuando Z sea O o S, A sea fenilo;

45 R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₂; o, cuando A es fenilo y Z es NR₄, R₃ se toma opcionalmente con R₁ para formar un tetrahdroquinolinilo;

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carbonilo;

50 Q es



65 en la que

- X es un enlace directo o NH;
- 5 s es 1 o 2;
- p es 1 o 2;
- D, E, H y J son benzo o pirido;
- 10 W es fenilo, fenilmetilo, fenilaminometilo o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tienilo, tiazolilo, pirimidinilo y pirazinilo;
- 15 en el que fenilo, fenilo del fenilmetilo y fenilaminometilo, y heteroarilo de W están opcionalmente sustituidos con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo (C₁₋₄), flúor, cloro, bromo, amino, alquil C₁₋₄-amino, di(alquil C₁₋₄)amino, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilamino, carboxi y trifluorometilo;
- o, W es hidrógeno, y uno de R_{5a} y R_{5b} es fenilo;
- 20 V es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₄-aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo o hidroximetilo;
- 25 R_{5a} y R_{5b} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxi, alquiltio C₁₋₄, trifluorometilo, amino, alquil C₁₋₄-amino, di(alquil C₁₋₄)amino, carboxi, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilamino, trifluorometanosulfonilo, trifluorometoxi o hidroxialquilo (C₁₋₄); a condición de que uno de R_{5a} y R_{5b} sea hidrógeno;
- R₆ es alquilo C₁₋₄ o fenilmetilo;
- 30 R₇ es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, flúor, cloro, bromo, amino, alquil C₁₋₄-amino, di(alquil C₁₋₄)amino, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, carboxi y trifluorometilo;
- 35 R₈ es hidrógeno, fenilo o fenilmetilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, flúor, cloro, bromo, amino, alquil C₁₋₄-amino, di(alquil C₁₋₄)amino, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, carboxi y trifluorometilo;
- R₁₀ es hidrógeno; o, cuando R₈ es hidrógeno, R₁₀ es fenilo o piridinilo;
- 40 R₁₁ es hidrógeno o hidroxilo;
- R₉, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxi, alquiltio C₁₋₄ y trifluorometilo; en la que R₉, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son opcionalmente un sustituyente adicional independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, fenilo, carboxi, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₄-aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₄)aminocarbonilo, hidroxialquilo (C₁₋₄), amino, alquil C₁₋₄-amino, di(alquil C₁₋₄)amino, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilamino, trifluorometanosulfonilo, trifluorometoxi e hidroxialquilo (C₁₋₄);
- a condición de que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de
- 50 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es NH, W es fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
- un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-4, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es 5-cloro;
- 55 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-2, s es 1, R₆ es metilo, y R₇ es fenilo;
- un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-2, s es 1, R₆ es metilo, y R₇ es fenilo;
- 60 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es NH, W es fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
- un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-3, X es NH, p es 1, R₈ es fenilo, y R₁₀ y R₁₁ son hidrógeno;
- 65 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es NH, W es 2-metoxi-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a}

y R_{5b} son hidrógeno;

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-ciano, B es fenilo, R₂ es 2-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

5 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-bromo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

10 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es quinolin-3-ilo, R₂ es hidrógeno, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

15 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 3,4-difluor, B es benzotiofen-2-ilo, R₂ es 3-metilo, L es -CH₂-, R₃ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es hidrógeno, y R₅ es hidrógeno;

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es NH, W es 3-cloro-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

20 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es NH, W es tien-2-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

25 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

y

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-(2-carboxi)-fenilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

30 y enantiómeros, diaestereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I). La divulgación también proporciona un proceso de preparación de una composición farmacéutica que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente en mezclar un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) para su uso en métodos de tratamiento o mejora de una enfermedad o afección en un sujeto, que incluye un mamífero, y/o un ser humano en el que la enfermedad o afección está afectada por la modulación de receptores de TRPM8, tales como dolor, las enfermedades que conducen a tal dolor, y disfunción pulmonar o vascular. En particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de o mejora de trastornos modulados por el receptor de TRPM8 que incluyen, dolor inflamatorio, intolerancia al frío o alodinia al frío, dolor vascular periférico, picor, incontinencia urinaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar y ansiedad, que incluye otros trastornos relacionados con el estrés.

45 La presente divulgación también se refiere a métodos de producción de los presentes compuestos y composiciones farmacéuticas y medicamentos de los mismos.

50 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Como se usa en el presente documento, con referencia a sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando es posible más de uno de tal sustituyente, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

55 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "alquilo", bien si se usa solo o bien como parte de un grupo de sustituyentes, se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen 1 a 8 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo. Por tanto, los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C₁₋₈) deben referirse independientemente al número de átomos de carbono en un resto de alquilo o a la porción de alquilo de un sustituyente que contiene alquilo más grande. En los grupos de sustituyentes con múltiples grupos alquilo tales como (alquil C₁₋₆)₂-amino- los grupos alquilo C₁₋₆ del dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

60 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi" se refiere a un grupo de sustituyentes -O-alquilo, en el que alquilo es como se define arriba. Hasta el grado sustituido, una cadena de alquilo y alcoxi puede estar sustituida en un átomo de carbono.

Como se usa en el presente documento, los términos "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen 2 o más átomos de carbono, en los que una cadena de alquenilo tiene al menos un doble enlace en la cadena y una cadena de alquinilo tiene al menos un triple enlace en la cadena.

5 Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburos monocíclicos o policíclicos, saturados o parcialmente insaturados, de 3 a 14 miembros de átomos de carbono. Ejemplos de tales anillos incluyen, y no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo. Similarmente, "cicloalquenilo" se refiere a un cicloalquilo que contiene al menos un doble enlace en el anillo. Adicionalmente, un "cicloalquilo benzocondensado" es un anillo de cicloalquilo que están condensado con un anillo de benceno. Un "cicloalquilo condensado con heteroarilo" es un anillo de cicloalquilo que está condensado con un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional).

10 Como se usa en el presente documento, "heterociclico" se refiere a un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el que 1 a 2 miembros son nitrógeno, o un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el que cero, uno o dos miembros son nitrógeno y hasta dos miembros son oxígeno o azufre; en el que, opcionalmente, el anillo contiene cero a un enlace insaturado, y, opcionalmente, cuando el anillo es de 6 o 7 miembros, contiene hasta dos enlaces insaturados. Como se usa en el presente documento, "heterociclico benzocondensado" incluye un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros condensado con un anillo de benceno. Como se usa en el presente documento, "heterociclico condensado con heteroarilo" se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros condensado con un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional). Como se usa en el presente documento, "heterociclico condensado con cicloalquilo" se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros condensado con un anillo de cicloalquilo o cicloalquenilo de 5 a 7 miembros. Además, como se usa en el presente documento, "heterociclico condensado con heterociclico" se refiere a un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros condensado con un anillo de heterociclico de 5 a 7 miembros (de la misma definición que antes, pero ausente la opción de otro anillo condensado). Para los presentes compuestos de la invención, los miembros de anillo de átomo de carbono que forman el anillo de heterociclico están completamente saturados. Otros compuestos de la invención pueden tener un anillo de heterociclico parcialmente saturado. Como se usa en el presente documento, "heterociclico" también incluye un heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros unido para formar anillos bicíclicos. No se considera que tales compuestos sean completamente aromáticos y no se denominan compuestos de heteroarilo. Ejemplos de grupos de heterociclico incluyen, y no se limitan a, pirrolinilo (incluyendo 2H-pirrol, 2-pirrolinilo o 3-pirrolinilo), pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo.

15 Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a un anillo monocíclico aromático insaturado de 6 miembros de carbono o a un anillo policíclico aromático insaturado de 10 a 14 miembros de carbono. Ejemplos de tales anillos de arilo incluyen, y no se limitan a, fenilo, naftalenilo o antracenilo. Grupos arilo preferidos para la práctica de la presente invención son fenilo y naftalenilo.

20 Como se usa en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros en el que el anillo consiste en átomos de carbono y tiene al menos un miembro de heteroátomo. Heteroátomas adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno o azufre. En el caso de anillos de 5 miembros, el anillo de heteroarilo contiene un miembro de nitrógeno, oxígeno o azufre y, además, puede contener hasta tres nitrógenos adicionales. En el caso de anillos de 6 miembros, el anillo de heteroarilo puede contener de uno a tres átomos de nitrógeno. Para el caso en el que el anillo de 6 miembros tenga tres nitrógenos, como máximo dos átomos de nitrógeno son adyacentes.

25 Opcionalmente, el anillo de heteroarilo está condensado con un anillo de benceno para formar un "heteroarilo benzocondensado"; similarmente, el anillo de heteroarilo está opcionalmente condensado con un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros (que contiene uno de O, S o N y, opcionalmente, un nitrógeno adicional) para formar un "heteroarilo condensado con heteroarilo"; similarmente, el anillo de heteroarilo está opcionalmente condensado con un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros o un anillo de heterociclico de 5 a 7 miembros (como se define arriba pero ausente la opción de otro anillo condensado) para formar un "heteroarilo condensado con cicloalquilo". Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, y no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo; ejemplos de grupos heteroarilo con los anillos de benceno opcionalmente condensados incluyen indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolizinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o quinazolinilo.

30 Como se usa en el presente documento, "arilalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo). Similarmente, "arilalcoxi" indica un grupo alcoxi sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, benciloxi).

35 El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Sustituyentes que están sustituidos con múltiples halógenos están sustituidos de un modo que proporcione compuestos que son estables.

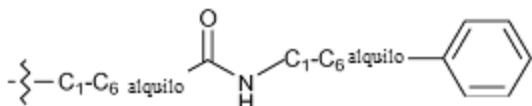
40 Como se usa en el presente documento, el término "R" en un estereocentro designa que el estereocentro es puramente de la configuración *R*, como se define en la materia; asimismo, el término "S" significa que el

estereocentro es puramente de la configuración S. Como se usa en el presente documento, los términos "^{*}R" o "^{*}S" en un estereocentro se usan para designar que el estereocentro es de configuración pura, pero desconocida. Como se usa en el presente documento, el término "RS" se refiere a un estereocentro que existe como una mezcla de las configuraciones R y S. Similarmente, los términos "^{*}RS" o "^{*}SR" se refieren a un estereocentro que existe como una mezcla de las configuraciones R y S y es de configuración desconocida con respecto a otro estereocentro dentro de la molécula.

Compuestos que contienen un estereocentro dibujado sin una designación de estereoenclace son una mezcla de dos enantiómeros. Compuestos que contienen dos estereocentros ambos dibujados sin designaciones de estereoenclace son una mezcla de cuatro diaestereómeros. Compuestos con dos estereocentros ambos marcados "RS" y dibujados con designaciones de estereoenclace son una mezcla de dos componentes con estereoquímica relativa como se dibuja. Compuestos con dos estereocentros ambos marcados "^{*}RS" y dibujados con designaciones de estereoenclace son una mezcla de dos componentes con estereoquímica relativa desconocida. Estereocentros sin marcar dibujados sin designaciones de estereoenclace son una mezcla de las configuraciones R y S. Para los estereocentros sin marcar dibujados con designaciones de estereoenclace, la estereoquímica absoluta es como se representa.

Siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus raíces de prefijo aparezcan en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilalquilo, alquilamino), debe interpretarse que el nombre incluye aquellas limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo". Los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₆) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en un resto de alquilo, un resto de arilo, o en la porción de alquilo de un sustituyente más grande en el que alquilo aparece como su raíz de prefijo. Para sustituyentes alquilo y alcoxi, el número diseñado de átomos de carbono incluye todos de los miembros independientes incluidos dentro de un intervalo dado especificado. Por ejemplo, alquilo C₁-C₆ incluiría metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, individualmente, además de sub-combinaciones de los mismos (por ejemplo C₁-₂, C₁-₃, C₁-₄, C₁-₅, C₂-₆, C₃-₆, C₄-₆, C₅-₆, C₂-₅, etc.).

En general, bajo las reglas de nomenclatura estándar usadas en toda la presente divulgación, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente de "fenilalquil C₁-C₆-amidoalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo de fórmula:



A menos que se indique lo contrario, se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una localización particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en cualquier parte en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden ser seleccionados por un experto habitual en la materia para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden ser fácilmente sintetizados por técnicas conocidas en la técnica, además de aquellos métodos expuestos en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

Como se usa en el presente documento, "cantidad terapéuticamente eficaz" significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o ser humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, que incluye alivio o alivio parcial de los síntomas de la enfermedad, síndrome, afección o trastorno que está tratándose.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en cantidades terapéuticamente eficaces, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

Como se usa en el presente documento, "antagonista" se usa para referirse a un compuesto capaz de producir, dependiendo de la circunstancia, un antagonismo funcional del canal de iones de TRPM8, que incluye, pero no se limitan a, antagonistas competitivos, antagonistas no competitivos, agonistas desensibilizantes y agonistas parciales.

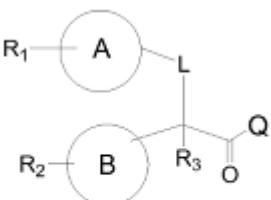
Como se usa en el presente documento, "hipersensibilidad inflamatoria" se usa para referirse a una afección que se caracteriza por uno o más distintivos de inflamación, que incluyen edema, eritema, hipertermia y dolor, y/o por una respuesta fisiológica o fisiopatológica exagerada a uno o más de un tipo de estimulación, que incluye estimulación térmica, mecánica y/o química.

Como se usa en el presente documento, "modulado por TRPM8" se usa para referirse a la afección de ser afectado por la modulación del receptor de TRPM8, que incluye el estado de estar mediado por el receptor de TRPM8.

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento o prevención de al menos una de las siguientes enfermedades, síndromes y afecciones seleccionados del grupo que consiste en migraña, neuralgia posherpética, neuralgia post-traumática, neuralgia post-quimioterapia, síndrome I y II de dolor regional complejo (CRPS I/II), fibromialgia, enfermedad inflamatoria del intestino, prurito, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dolor de muelas, dolor de hueso y piresis en un mamífero, método que comprende, 5 consiste en y/o consiste esencialmente en administrar a un sujeto, que incluye un animal, un mamífero y un ser humano en necesidad de tal tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de TRPM8 que es un compuesto de fórmula (I).

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento o prevención de al menos una de las siguientes enfermedades, síndromes y afecciones seleccionados de hipertensión, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Raynaud, lesión por reperfusión o congelación en un mamífero, método que comprende administrar a un sujeto, que incluye un animal, un mamífero y un ser humano en necesidad de tal tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de TRPM8 que es un compuesto de fórmula (I). 10

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de acelerar la recuperación post-anestésica o recuperación post-hipotermia en un sujeto, que incluye un animal, un mamífero y un ser humano, método que comprende administrar a un sujeto, que incluye un animal, un mamífero y un ser humano en necesidad de tal recuperación acelerada una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de TRPM8 que es un compuesto de fórmula (I). Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) 15



35 Formula (I)

en la que

- 40 a) A es fenilo, tienilo o ciclohexilo; o, cuando A es fenilo, L es $-(CH_2)_mN(R_4)(CH_2)_n-$, y R₁ y L están unidos a átomos de carbono adyacentes de fenilo, R₁ y R₄ se toman opcionalmente con los átomos a los que están unidos para formar dihidroindolilo o 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo;
- 45 b) A es fenilo; o, cuando A es fenilo, L es $-(CH_2)_mN(R_4)(CH_2)_n-$, y R₁ y L están unidos a átomos de carbono adyacentes de fenilo, R₁ y R₄ se toman opcionalmente con los átomos a los que están unidos para formar dihidroindolilo;
- 50 c) R₁ es uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo (C₁₋₄), metoxicarbonilo, flúor, cloro y ciano;
- 55 d) R₁ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, metoxicarbonilo y flúor;
- 60 e) R₁ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metoxicarbonilo, metoxi y flúor;
- 65 f) R₁ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metoxicarbonilo, 2-metoxi, flúor y di-flúor;
- g) B está seleccionado del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀, benzotiofenilo, azabenzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo, dihidrobenzofuranilo y piridinilo;
- h) B está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, benzotiofenilo, azabenzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo sin sustituir, dihidrobenzofuranilo y piridinilo sustituido;
- i) B está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, benzotiofenilo, azabenzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo sin sustituir, dihidrobenzofuranilo y piridinilo sustituido;
- j) R₂ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cloro, bromo y ciano;
- y R₂ es opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilamino, alquil C₁₋₄-aminocarbonilo, trifluorometilo, fenilo, pirimidin-5-ilo, N-morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, imidazolilo, 4-(3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo) opcionalmente sustituido en el nitrógeno con t-butoxicarbonilo, e hidroxialquilo (C₁₋₄);
- en la que dicho fenilo de R₂ está opcionalmente sustituido con carboxi o tetrazolilo;
- k) R₂ es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄,

alcoxi C₁₋₄, cloro, bromo y ciano; y R₂ es opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄-carbonilo, metilcarbonilamino, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con 4-carboxi, pirimidin-5-ilo, N-morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, imidazolilo, 4-(3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo) opcionalmente sustituido en el nitrógeno con t-butoxicarbonilo, e hidroximetilo;

5 l) R₂ es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cloro, bromo, ciano, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, metilcarbonilamino, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con 4-carboxi, pirimidin-5-ilo, N-morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, imidazolilo, 4-(3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo) sustituido en el nitrógeno con t-butoxicarbonilo, e hidroximetilo;

10 m) L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n- o -CH₂-; en la que m y n son independientemente 0 o 1, de forma que la suma de m+n no sea superior a 1; y en la que Z es O o NR₄; a condición de que cuando Z sea O, A sea fenilo;

n) L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n- o -CH₂-; en la que m y n son independientemente 0 o 1, de forma que la suma de m+n no sea superior a 1; y Z es NR₄;

o) L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n- o -CH₂-; en la que m y n son 0, y Z es NR₄;

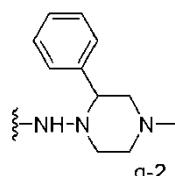
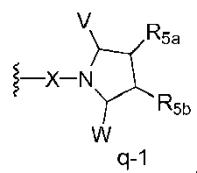
15 p) R₃ es hidrógeno o metilo; o, cuando A es fenilo y Z es NR₄, R₃ se toma opcionalmente con R₁ para formar tetrahidroquinolinilo;

q) R₃ es hidrógeno;

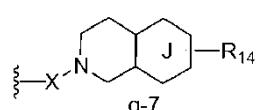
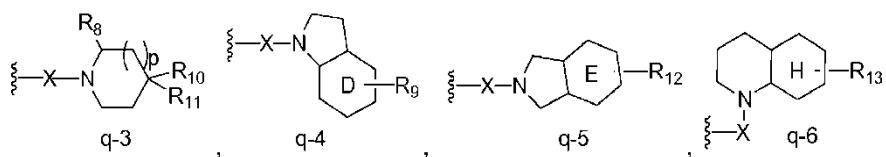
r) R₄ es hidrógeno, metilo o metilcarbonilo;

s) R₄ es hidrógeno o metilo;

t) Q es



en la que s es 1, R₆ es alquilo C₁₋₄ y R₇ es fenilo sin sustituir,



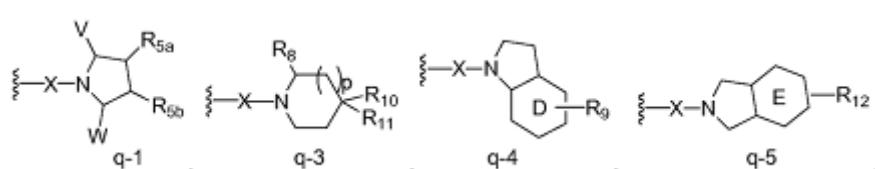
en la que

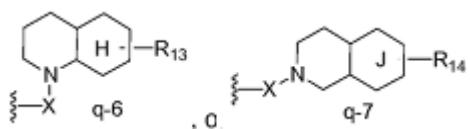
55 X es un enlace directo;

p es 1;

y D, E, H y J son benzo o pirido;

60 u) Q es

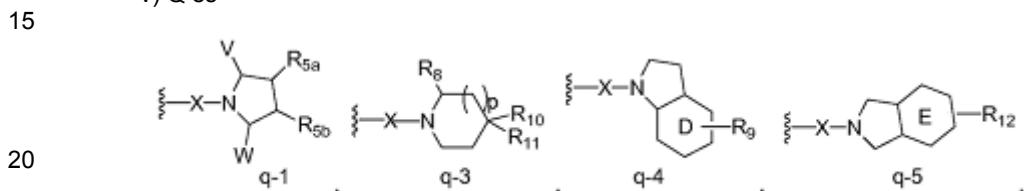




en la que

- 10 X es un enlace directo;
p es 1;
y D, E, H y J son benzo o pirido;

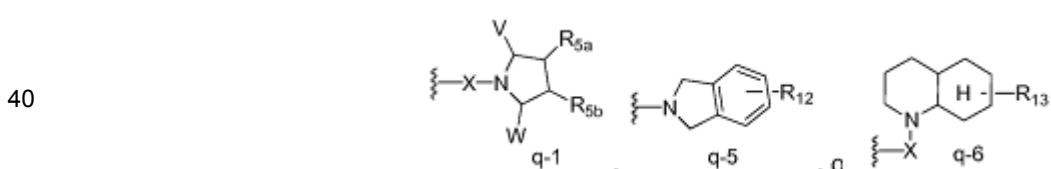
v) Q es



en la que

- 30 X es un enlace directo;
p es 1;
y D, E y J son benzo;

35 w) Q es



en la que X es un enlace directo y E y H son benzo;

- x) W es fenilo, fenilmetilo, fenilaminometilo o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, tiazolilo, furanilo, indolilo y tienilo; en el que el fenilo de W está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo (C₁₋₄), flúor, cloro, bromo, amino, di(alquil C₁₋₄)amino, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilamino, carboxi y trifluorometilo; y en el que el piridinilo de W está opcionalmente sustituido con bromo; o, W es hidrógeno, y uno de R_{5a} o R_{5b} es fenilo; V es hidrógeno, alcoxi C₁₋₄-carbonilo o hidroxialquilo (C₁₋₄); y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

- y) W es fenilo o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, tiazolilo, furanilo y tienilo; en el que el fenilo de W está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroximetilo, flúor, cloro, bromo, amino, di(alquil C₁₋₄)amino, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilamino, carboxi y trifluorometilo; y en el que el piridinilo de W está opcionalmente sustituido con bromo; V es hidrógeno, alcoxi C₁₋₂-carbonilo o hidroximetilo; y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

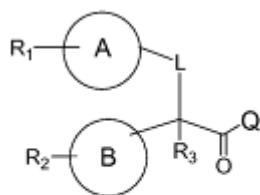
- z) W es fenilo o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, tiazolilo, furanilo y tienilo; en el que el fenilo de W está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, hidroximetilo, flúor, cloro, bromo, amino, di(alquil C₁₋₄)amino, alcoxi C₁₋₂-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilamino, carboxi y trifluorometilo; y en el que el piridinilo de W está opcionalmente sustituido con bromo; V es hidrógeno, alcoxi C₁₋₂-carbonilo o hidroximetilo; y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

- aa) R₆ es metilo;

- 5 bb) R₇ es fenilo;
 cc) R₈ es hidrógeno, fenilo o fenilmetilo;
 dd) R₈ es hidrógeno y R₁₀ es fenilo o piridinilo; o, R₈ es fenilo y R₁₀ es hidrógeno;
 ee) R₈ es hidrógeno y R₁₀ es piridinilo; o, R₈ es fenilo y R₁₀ es hidrógeno;
 ff) R₁₁ es hidrógeno o hidroxi;
 gg) R₈ es fenilo; y R₁₀ y R₁₁ son hidrógeno;
 hh) R₉, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y flúor;
 ii) R₉, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o metilo;
 jj) R₉, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son independientemente hidrógeno;
- 10 y enantiómeros, diaestereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
 y cualquier combinación de las realizaciones a) a jj) anteriores, a condición de que se entienda que se excluyen combinaciones en las que se combinarían diferentes realizaciones del mismo sustituyente;
 a condición de que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es NH, W es fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-4, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es 5-cloro;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-2, s es 1, R₆ es metilo, y R₇ es fenilo;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-2, s es 1, R₆ es metilo, y R₇ es fenilo;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es NH, W es fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-3, X es NH, p es 1, R₈ es fenilo, y R₁₀ y R₁₁ son hidrógeno;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es NH, W es 2-metoxy-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-ciano, B es fenilo, R₂ es 2-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-bromo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es quinolin-3-ilo, R₂ es hidrógeno, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 3,4-diflúor, B es benzotiofen-2-ilo, R₂ es 3-metilo, L es -CH₂-, R₃ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es hidrógeno, y R₅ es hidrógeno;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es NH, W es 3-cloro-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es NH, W es tien-2-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
 y
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-(2-carboxi)-fenilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno.

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

5



10

Formula (I)

en la que

A es fenilo, tienilo o ciclohexilo; o, cuando A es fenilo, L es -(CH₂)_mN(R₄)(CH₂)_n-, y R₁ y L están unidos a átomos de carbono adyacentes de fenilo, R₁ y R₄ se toman opcionalmente con los átomos a los que están unidos para formar dihidroindolilo o 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il;

R₁ es uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo (C₁₋₄), metoxicarbonilo, flúor, cloro y ciano;

B está seleccionado del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀, benzotiofenilo, azabenzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo, dihidrobenzofuranilo y piridinilo;

R₂ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cloro, bromo y ciano;

y R₂ es opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilamino, alquil C₁₋₄-aminocarbonilo, trifluorometilo, fenilo, pirimidin-5-ilo, N-morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, imidazolilo, 4-(3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo) opcionalmente sustituido en el nitrógeno con *t*-butoxicarbonilo, e hidroxialquilo (C₁₋₄);

en la que dicho fenilo de R₂ está opcionalmente sustituido con carboxi o tetrazolilo;

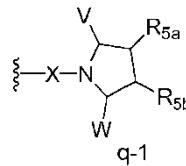
L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n- o -CH₂-; en la que m y n son independientemente 0 o 1, de forma que la suma de m+n no sea superior a 1; y en la que Z es O o NR₄; a condición de que cuando Z sea O, A sea fenilo;

R₃ es hidrógeno o metilo; o, cuando A es fenilo y Z es NR₄, R₃ se toma opcionalmente con R₁ para formar un tetrahdroquinolinilo;

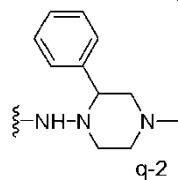
R₄ es hidrógeno, metilo o metilcarbonilo;

Q es

35



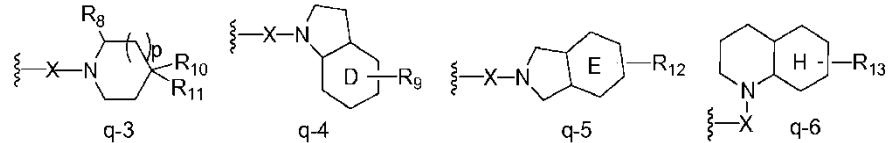
40



45

en la que s es 1, R₆ es alquilo C₁₋₄ y R₇ es fenilo sin sustituir,

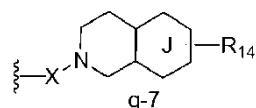
50



55

o

60



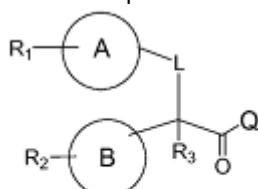
65

en la que

X es un enlace directo;
 p es 1;
 y D, E, H y J son benzo o pirido;
 5 W es fenilo, fenilmetilo, fenilaminometilo o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, tiazolilo, furanilo, indolilo y tienilo; en el que el fenilo de W está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo (C₁₋₄), flúor, cloro, bromo, amino, di(alquil C₁₋₄)amino, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilamino, carboxi y trifluorometilo; y
 10 en el que el piridinilo de W está opcionalmente sustituido con bromo;
 o, W es hidrógeno, y uno de R_{5a} y R_{5b} es fenilo;
 V es hidrógeno, alcoxi C₁₋₄-carbonilo o hidroxialquilo (C₁₋₄); y
 R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
 R₈ es hidrógeno, fenilo o fenilmetilo; y R₁₀ es hidrógeno; o R₁₀ es fenilo o piridinilo cuando R₈ es hidrógeno;
 15 R₁₁ es hidrógeno o hidroxi;
 R₉, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y flúor;

a condición de que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de
 20 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-2, s es 1, R₆ es metilo, y R₇ es fenilo;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-2, s es 1, R₆ es metilo, y R₇ es fenilo;
 25 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-ciano, B es fenilo, R₂ es 2-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-bromo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
 30 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es quinolin-3-ilo, R₂ es hidrógeno, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
 35 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 3,4-difluor, B es benzotiofen-2-ilo, R₂ es 3-metilo, L es -CH₂-, R₃ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es hidrógeno, y R₅ es hidrógeno;
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
 40 y
 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-(2-carboxi)-fenilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
 45 y enantiómeros, diaestereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



50 Formula (I)
 55

en la que

60 A es fenilo; o, cuando A es fenilo, L es -(CH₂)_mN(R₄)(CH₂)_n-, y R₁ y L están unidos a átomos de carbono adyacentes de fenilo, R₁ y R₄ se toman opcionalmente con los átomos a los que están unidos para formar dihidroindolilo;
 65 R₁ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, metoxicarbonilo y flúor;
 B está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, benzotiofenilo, azabenzotiofenilo, benzotiazolilo,

quinolinilo sin sustituir, dihidrobenzofuranilo y piridinilo sustituido;

R₂ es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cloro, bromo y ciano;

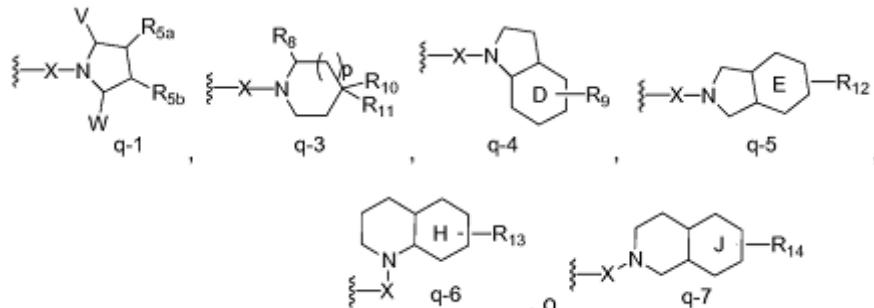
y R₂ es opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄-carbonilo, metilcarbonilamino, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con 4-carboxi, pirimidin-5-ilo, N-morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, imidazolilo, 4-(3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo) opcionalmente sustituido en el nitrógeno con t-butoxicarbonilo, e hidroximetilo;

L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n o -CH₂-, en la que m y n son independientemente 0 o 1, de forma que la suma de m+n no sea superior a 1; y Z es NR₄;

R₃ es hidrógeno;

R₄ es hidrógeno o metilo;

Q es



en la que

X es un enlace directo;

p es 1;

y D, E, H y J son benzo o pirido;

W es fenilo o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, tiazolilo, furanilo y tienilo; en el que el fenilo de W está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroximetilo, flúor, cloro, bromo, amino, di(alquil C₁₋₄)amino, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilamino, carboxi y trifluorometilo; y en el que el piridinilo de W está opcionalmente sustituido con bromo;

V es hidrógeno, alcoxi C₁₋₂-carbonilo o hidroximetilo; y

R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

R₈ es hidrógeno y R₁₀ es fenilo o piridinilo; o R₈ es fenilo y R₁₀ es hidrógeno;

R₁₁ es hidrógeno o hidroxi;

R₉, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o metilo;

a condición de que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-bromo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es quinolin-3-ilo, R₂ es hidrógeno, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

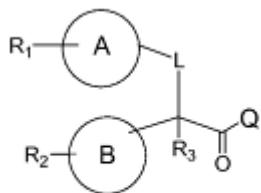
un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 3,4-diflúor, B es benzotiofen-2-ilo, R₂ es 3-metilo, L es -CH₂-, R₃ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

y

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

y enantiómeros, diaestereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



10 Formula (I)

en la que

15 A es fenilo;

R₁ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, metoxicarbonilo, metoxi y flúor; o, cuando L es -(CH₂)_mN(R₄)(CH₂)_n-, y R₁ y L están unidos a átomos de carbono adyacentes de fenilo, R₁ y R₄ se toman opcionalmente con los átomos a los que están unidos para formar dihidroindolilo;

20 B está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, benzotiofenilo, azabenzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo sin sustituir, dihidrobenzofuranilo y piridinilo sustituido;

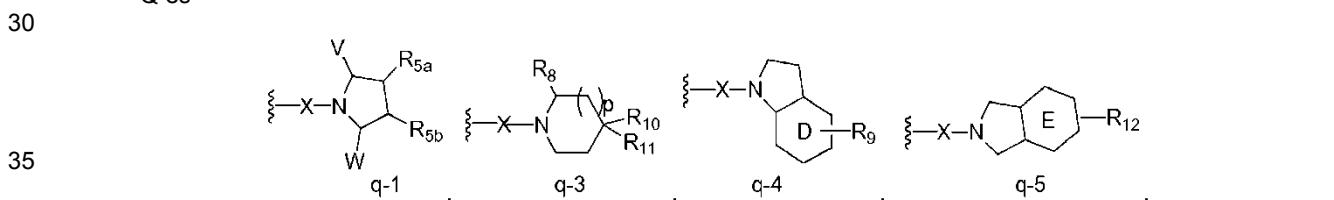
R₂ es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cloro, bromo, ciano, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, metilcarbonilamino, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con 4-carboxi, pirimidin-5-ilo, N-morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, imidazolilo, 4-(3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo) sustituido en el nitrógeno con t-butoxicarbonilo, e hidroximetilo;

25 L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n- o -CH₂-; en la que m y n son 0, y Z es NR₄;

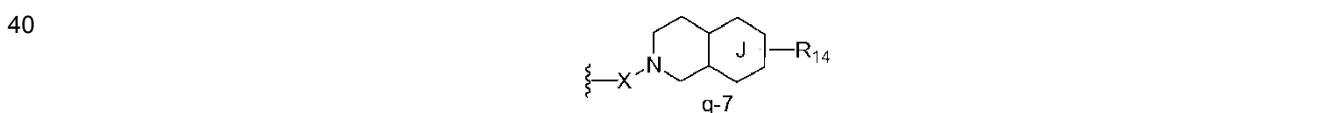
R₃ es hidrógeno;

R₄ es hidrógeno o metilo;

Q es



o



45 en la que

X es un enlace directo;

50 p es 1;

y D, E y J son benzo;

W es fenilo o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, tiazolilo, furanilo y tienilo; en el que el fenilo de W está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, hidroximetilo, flúor, cloro, bromo, amino, di(alquil C₁₋₄)amino, alcoxi C₁₋₂-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilamino, carboxi y trifluorometilo; y

55 en el que el piridinilo de W está opcionalmente sustituido con bromo;

V es hidrógeno, alcoxi C₁₋₂-carbonilo o hidroximetilo; y

R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

R₈ es hidrógeno y R₁₀ es piridinilo; o, R₈ es fenilo y R₁₀ es hidrógeno;

R₁₁ es hidrógeno o hidroxi;

60 R₉, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son independientemente hidrógeno;

a condición de que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-bromo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

65 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z

es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

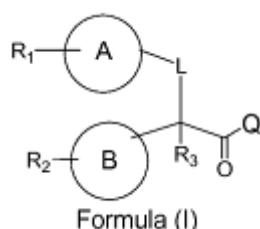
un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es quinolin-3-ilo, R₂ es hidrógeno, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 3,4-difluor, B es benzotiofen-2-ilo, R₂ es 3-metilo, L es -CH₂-, R₃ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

y
un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

y enantiómeros, diaestereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en la que

A es fenilo;

R₁ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metoxicarbonilo, 2-metoxi, flúor y di-flúor; o, cuando L es -(CH₂)_mN(R₄)(CH₂)_n-, y R₁ y L están unidos a átomos de carbono adyacentes de fenilo, R₁ y R₄ se toman opcionalmente con los átomos a los que están unidos para formar dihidroindolilo;

B está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, benzotiofenilo, azabenzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo sin sustituir, dihidrobenzofuranilo y piridinilo sustituido;

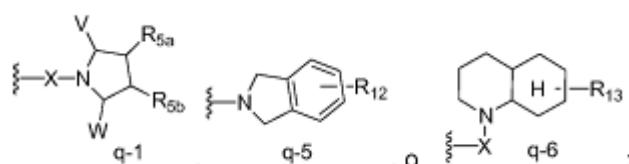
R₂ es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cloro, bromo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, metilcarbonilamino, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con 4-carboxi, pirimidin-5-ilo, N-morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, imidazolilo, 4-(3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo) sustituido en el nitrógeno con t-butoxicarbonilo, e hidroximetilo;

L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n- o -CH₂-; en la que m y n son 0, y Z es NR₄;

R₃ es hidrógeno;

R₄ es hidrógeno o metilo;

Q es



en la que X es un enlace directo y E y H son benzo;

W es fenilo o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, tiazolilo, furanilo y tienilo; en el que el fenilo de W está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, hidroximetilo, flúor, cloro, bromo, amino, di(alquil C₁₋₄)amino, alcoxi C₁₋₂-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilamino, carboxi y trifluorometilo; y

en el que el piridinilo de W está opcionalmente sustituido con bromo;

V es hidrógeno, alcoxi C₁₋₂-carbonilo o hidroximetilo; y

R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno;

a condición de que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-bromo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es quinolin-3-ilo, R₂ es hidrógeno, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_{n-}, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

5 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 3,4-difluor, B es benzotiofen-2-ilo, R₂ es 3-metilo, L es -CH₂-, R₃ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

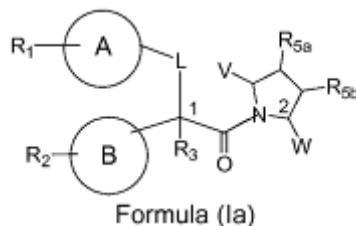
y
10 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_{n-}, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

10 y enantiómeros, diaestereómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia) en la que L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_{n-}, X es un enlace directo, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno, y los estereocentros 1 y 2 son como se definen en la fórmula (Ia), en el presente documento:

15

20



25

seleccionados del grupo que consiste en:

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 1

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	Z	m	n	W	V	R _{3a5b}	Centro (1,2)
1	H	fenilo	4-i-butil	fenilo	NR ₄	0	0	2-clorofenilo	H	H/H	*RS,*SR
2	H	fenilo	4-i-butil	fenilo	NR ₄	0	0	2-clorofenilo	H	H/H	*RS,*RS
5	H	fenilo	4-i-butil	fenilo	NR ₄	0	0	piridina-3-yl	H	H/H	RS,RS
6	H	fenilo	4-i-butil	fenilo	NR ₄	0	0	2-clorofenil metilo	H	H/H	RS,RS
7	H	fenilo	4-i-butil	fenilo	NR ₄	0	0	4-clorofenilo	H	H/H	*SR,*SR
8	H	fenilo	4-i-butil	fenilo	NR ₄	0	0	3-clorofenilo	H	H/H	*RS,*SR
9	H	fenilo	4-i-butil	fenilo	NR ₄	0	0	3-clorofenilo	H	H/H	*RS,*RS
10	H	fenilo	4-i-butil	fenilo	NR ₄	0	0	aminometilo	H	H/H	*R,S
12	H	fenilo	4-i-butil	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	RS,RS
13	H	fenilo	4-i-butil	fenilo	NR ₄	0	0	H	H	phenyl/H	RS,RS
16	H	fenilo	4-trifluoro metil	fenilo	NR ₄	0	0	2-clorofenilo	H	H/H	RS,RS
17	H	fenilo	4-trifluoro metil	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	RS,RS
19	H	fenilo	4-trifluoro metil	fenilo	NR ₄	0	0	piridina-3-yl	H	H/H	RS,RS
20	H	fenilo	4-trifluoro metil	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	RS,RS
21	H	fenilo	4-trifluoro metil	fenilo	NR ₄	0	0	2-clorofenilo	H	H/H	*R,*R
22	H	fenilo	4-trifluoro metil	fenilo	NR ₄	0	0	2-clorofenilo	H	H/H	*S,*S
23	H	fenilo	4-trifluoro metil	fenilo	NR ₄	0	0	2-clorofenilo	H	H/H	*S,*R
24	H	fenilo	4-trifluoro metil	fenilo	NR ₄	0	0	thien-2-yl	H	H/H	RS,RS
25	H	fenilo	4-trifluoro metil	fenilo	NR ₄	0	0	indol-2-yl	H	H/H	*RS,*RS
26	H	fenilo	4-trifluoro metil	fenilo	NR ₄	0	0	indol-2-yl	H	H/H	*RS,*SR
28	H	fenilo	4-trifluoro metil	fenilo	NR ₄	0	0	piridina-4-yl	H	H/H	RS,RS
29	H	fenilo	4-trifluoro metil	fenilo	NR ₄	0	0	2-bromofenilo	H	H/H	RS,RS

(continua)

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	Z	m	n	W	V	R _{5a} R _{5b}	Centro (1,2)
30	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro metilenilo	H	H/H	*RS,*RS
31	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro metilenilo	H	H/H	*RS,*SR
32	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-metilfenilo	H	H/H	RS,RS
43	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,RS
45	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	*R,*R
46	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	*R,*S
47	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	*S,*S
48	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	*S,*R
49	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	tiazol-2-yl	H	H/H	RS,RS
50	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	piridina-2-yl	H	H/H	*RS,*RS
51	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	piridina-2-yl	H	H/H	*RS,*SR
52	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	furan-2-yl	H	H/H	RS,RS
53	H	fenilo	4-t-butilo	fenilo	NR ₄	0	0	piridina-2-yl	H	H/H	RS,RS
54	H	fenilo	4-t-butilo	fenilo	NR ₄	0	0	piridina-2-yl	H	H/H	*RS,*RS
55	H	fenilo	4-t-butilo	fenilo	NR ₄	0	0	piridina-2-yl	H	H/H	*RS,*SR
57	2-fluoro	fenilo	2-cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenil	H	H/H	RS,RS
58	H	fenilo	4-ciano	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenil	H	H/H	RS,RS
60	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenil	H	H/H	RS,S
61	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenil	H	H/H	RS,R
62	2-fluoro	fenilo	4-ciano	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenil	H	H/H	RS,RS
66	H	fenilo	4-methoxy	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenil	H	H/H	RS,RS
67	H	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenil	H	H/H	RS,RS
68	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenil	H	H/H	RS,RS

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continua)

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	Z	m	n	W	V	R _{5a} 5b	Centro (1,2)
69	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	RS,RS
70	H	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	RS,RS
72	H	fenilo	4-metoxi /	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	RS,RS
74	4-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2'-cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
75	4-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	*RS,*RS
76	4-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	*RS,*SR
78	3-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2'-cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
79	3-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,RS
81	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	1	2'-cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
82	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	1	0	2'-cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
83	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	1	0	2-metoxifenilo	H	H/H	*SR,*RS
84	H	fenilo	4-cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2'-cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
85	H	fenilo	4-cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,RS
86	H	fenilo	4-cloro	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	RS,RS
89	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	2'-cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
90	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,RS
91	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	RS,RS
94	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	1	fenilo	H	H/H	RS,R
95	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	1	fenilo	H	H/H	RS,*S
96	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	1	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,RS
97	H	fenilo	3-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2'-cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
98	H	fenilo	3-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,RS
101	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	1	0	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,RS
103	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	1	0	2'-fluorofenilo	H	H/H	RS,RS

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

(continua)

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	Z	m	n	W	V	R _{5a5b}	Centro (1,2)
105	3-ciano	tienc-2-il	4-methoxy	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
107	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro methyl	fenilo	NR ₄	1	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
108	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro methyl	fenilo	NR ₄	1	0	fenilo	H	H/H	RS,RS
109	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro methyl	fenilo	NR ₄	1	0	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,RS
110	2-fluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
111	2-fluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,RS
112	2-fluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	RS,RS
115	2-fluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	RS,RS
116	4-fluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
117	4-fluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	RS,RS
118	4-fluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,RS
119	4-fluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	RS,RS
122	2,4-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
123	2,4-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	RS,RS
124	2,4-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,RS
125	2,4-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	RS,RS
128	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	RS,S
129	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	RS,R
130	2,4-difluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	RS,RS
131	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	3-fluorofenilo	H	H/H	RS,RS
132	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	3-fluorofenilo	H	H/H	"RS,"SR
133	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	3-fluorofenilo	H	H/H	"RS,"RS
134	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	3-fluorofenilo	H	H/H	"RS,"RS
135	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	4-fluorofenilo	H	H/H	RS,RS

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

(continua)

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	Z	m	n	W	V	R _{5a5b}	Centro (1,2)
136	4-metoxi	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2- cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
137	4-metoxi	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
138	4-metoxi	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,RS
139	4-metoxi	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	RS,RS
142	H	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
143	2,6-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2- cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
144	2,6-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
145	2,6-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,RS
146	2,6-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	RS,RS
148	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,RS
149	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluoro-fenilo	H	H/H	*R,*S
150	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluoro-fenilo	H	H/H	RS,*S
151	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluoro-fenilo	H	H/H	*S,*S
152	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluoro-fenilo	H	H/H	*R,*R
153	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluoro-fenilo	H	H/H	RS,*R
154	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluoro-fenilo	H	H/H	*S,*R
155	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2- cloro-fenilo	H	H/H	RS,*S
156	2-fluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S
157	2-fluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluoro-fenilo	H	H/H	*R,S
158	2-fluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluoro-fenilo	H	H/H	*S,S
159	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluoro-fenilo	H	H/H	*R,S
160	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluoro-fenilo	H	H/H	*S,S
161	2,6-difluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluoro-fenilo	H	H/H	*R,S
162	2,6-difluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluoro-fenilo	H	H/H	*S,S

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continua)

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	Z	m	n	W	V	R _{5a5b}	Centro (1,2)
163	2,3-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	*SR,*SR
164	2,3-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	*SR,*RS
165	2,3-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	*SR,*SR
166	2,3-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	*SR,*RS
167	2,3-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,RS
168	2,3-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	RS,RS
170	2,5-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	RS,RS
171	2,5-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
172	2,5-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,RS
173	2,5-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	RS,RS
175	2-fluoro	fenilo	4- bromo	fenilo	NR ₄	0	0	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,S
176	2-fluoro	fenilo	4- bromo	fenilo	NR ₄	0	0	2-metoxifenilo	H	H/H	RS,R
178	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	4- dimetil amino fenilo	H	H/H	RS,RS
180	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	RS,S
181	2,6-difluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	RS,S
182	2-fluoro	fenilo	4- <i>etoxi</i> carbonilo	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluorofenilo	H	H/H	RS,S
183	2,6-difluoro	fenilo	4- <i>etoxi</i> carbonilo	fenilo	NR ₄	0	0	2- fluorofenilo	H	H/H	RS,S
184	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	1	0	fenilo	H	H/H	*S,*S
185	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	3-fluorofenilo	H	H/H	*R,S
186	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	3-fluorofenilo	H	H/H	RS,S
187	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	3-fluorofenilo	H	H/H	*S,S
188	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	*R,S
189	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	*S,*S
190	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	*R,S

(continua)

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	Z	m	n	W	V	R _{5a} /5b	Centro (1,2)
191	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	H	H/H	*S,S
195	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	S-metoxi carbonil	H/H	*R,R
196	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	S-metoxi carbonil	H/H	*S,R
197	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	piridina-4-il	H	H/H	RS,RS
198	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	R,S,*R
199	2-(1-hidroxi-1-metil-étilo	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	O	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	RS,RS
202	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	piridina-2-il	H	H/H	RS,RS
203	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	piridina-3-il	H	H/H	RS,RS
204	2,6-difluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	S-metoxi carbonil	H/H	*R,R
205	2,6-difluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	S-metoxi carbonil	H/H	*S,R
206	H	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	S-metoxi carbonil	H/H	*R,R
207	H	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	S-metoxi carbonil	H/H	*S,R
208	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	R-metoxi carbonil	H/H	*R,S
209	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	R-metoxi carbonil	H/H	*S,S
210	2,6-difluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	R-metoxi carbonil	H/H	*R,S
211	2,6-difluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	R-metoxi carbonil	H/H	*S,S

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

ES 2 612 731 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continua)

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	Z	m	n	W	V	R _{5a5b}	Centro (1,2)
212	H	fenilo	4-chloro	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	R-metoxi carbonil	H/H	*R,S
213	H	fenilo	4-chloro	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	R-metoxi carbonil	H/H	*S,S
214	H	fenilo	H	piridina-3-yl	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
217	H	fenilo	H	piridina-2-yl	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*SR,*RS
218	H	fenilo	H	piridina-2-yl	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*RS,*RS
219	2,6-difluoro	fenilo	4-hydroxi metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S
220	2-fluoro	fenilo	4-fluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	4-metoxi carbonil-fenilo	H	H/H	RS,RS
221	2-fluoro	fenilo	4-fluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	3-metoxi carbonil-fenilo	H	H/H	RS,RS
222	2-fluoro	fenilo	4-fluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	4-carboxi fenilo	H	H/H	RS,RS
223	2-fluoro	fenilo	4-fluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	3 carboxi fenilo	H	H/H	RS,RS
224	2-fluoro	fenilo	4-metano sulfonilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	RS,RS
225	2-fluoro	fenilo	H	benzotio fen-2-il	NR ₄	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	RS,RS
226	H	fenilo	H	quinolin-3-yl	NR ₄	0	0	2-fluorofenilo	H	H/H	RS,RS
235	H	fenilo	4-chloro	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	S-hidroxi metilo	H/H	*R,R
236	2,6-difluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	S-hidroxi metilo	H/H	*S,R
237	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	S-hidroxi metilo	H/H	*R,R
238	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	S-hidroxi metilo	H/H	RS,R

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

(continua)

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	Z	m	n	W	V	R _{5a5b}	Centro (1,2)
239	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	S-hidroxi metil	H/H	*S,R
240	H	fenilo	4-cloro	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	S-hidroxi metil	H/H	*S,R
241	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	R-hidroxi metil	H/H	*S,S
242	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	R-hidroxi metil	H/H	*R,S
243	2,6-difluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	fenilo	S-hidroxi metil	H/H	*R,R
245	2-fluoro	fenilo	H	benzotio fen-2-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S
246	2-fluoro	fenilo	N- metilo	indol-3-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*RS,*SR
247	2-fluoro	fenilo	H	quimolina -6-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*R,S
248	2-fluoro	fenilo	H	quimolina -6-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S
250	2-fluoro	fenilo	N- metilo	indol-3-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*SR,*SR
251	2-fluoro	fenilo	H	quimolina -6-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*S,S
254	2-fluoro	fenilo	H	2,3-dihidro- benzo furan-5-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
255	2-fluoro	fenilo	4(piridina-2-il)	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
257	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	3-dimetil amino- fenilo.	H	H/H	RS,RS
258	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	piridima -3-il	H	H/H	*S,S
259	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	piridima -3-il	H	H/H	RS,S
260	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	piridina -3-il	H	H/H	*R,S
261	2-fluoro	fenilo	4-isopropil amino carbonil	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S
262	2,6-difluoro	fenilo	4-isopropil amino carbonil	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continua)

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	Z	m	n	W	V	R _{5a5b}	Centro (1,2)
263	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	0	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
264	H	fenilo	H	quinolina-3-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
265	2,6-difluoro	fenilo	4- metil amino carbonil	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S
266	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro methyl	fenilo	NR ₄	0	0	4-amino-fenilo	H	H/H	RS,RS
269	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	pyridina-3-il	H	H/H	*SR,*SR
270	2,6-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	pyridina-3-il	H	H/H	RS,RS
271	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	NR ₄	0	0	4-dimethyl amino-o-fenilo	H	H/H	RS,RS
272	2-fluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	4-dimethyl amino-o-fenilo	H	H/H	RS,RS
273	2,6-difluoro	fenilo	4- cloro	fenilo	NR ₄	0	0	4-dimethyl amino-o-fenilo	H	H/H	RS,RS
277	2-fluoro	fenilo	H	quinolina-3-il	NR ₄	0	0	2-metoxi -fenilo	H	H/H	*R,S
278	2-fluoro	fenilo	H	quinolina-3-il	NR ₄	0	0	2-metoxi -fenilo	H	H/H	*S,S
279	2-fluoro	fenilo	H	quinolina-3-yl	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S
280	2-fluoro	fenilo	H	quinolina-3-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*S,S
281	2-fluoro	fenilo	H	quinolina-3-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*R,S
282	2-fluoro	fenilo	H	2,3-dihidro-benzo furan-5-il	NR ₄	0	0	pyridina-3-il	H	H/H	RS,RS
284	2-fluoro	fenilo	H	quinolina-7-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
285	2-fluoro	fenilo	4(piridina-3-il)	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
286	2-fluoro	fenilo	H	2,3-dihidro-benzo furan-5-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S
287	2-fluoro	fenilo	4- etoxi carbonil	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
288	2-fluoro	fenilo	4-pirimidin-5-il	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
289	2-fluoro	fenilo	4-pirimidin-2-il	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continua)

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	Z	m	n	W	V	R _{5a5b}	Centro (1,2)
290	2-fluoro	fenilo	4-cloro	fenilo	NR ₄	0	0	4-amino-fenilo	H	H/H	RS,RS
293	2-fluoro	fenilo	4-N-morfolino	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
294	2-fluoro	fenilo	4-piridina-4-il	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
295	2-fluoro	fenilo	4-(4-carboxy)- fenilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
296	2-fluoro	fenilo	4-piridina-2-il	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*R,S
297	2-fluoro	fenilo	4-piridina-2-il	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*S,S
298	2-fluoro	fenilo	H	quinolina-3-il	NR ₄	0	0	piridina-3-il	H	H/H	*R,S
299	2-fluoro	fenilo	4-(N-t-butoxi carbonil-3,6-dihydro-2H-piridina-4-il)	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
300	2-fluoro	fenilo	4-piridina-3-il	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S
301	2-fluoro	fenilo	4-imidazol-1-il	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
302	2-fluoro	fenilo	4-(3,6-dihydro-2H-piridina-4-il)	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
303	2-fluoro	fenilo	H	quinolina-6-il	NR ₄	0	0	2-chloro-fenilo	H	H/H	*RS,*SR
304	2-fluoro	fenilo	H	quinolina-6-il	NR ₄	0	0	2-chloro-fenilo	H	H/H	*SR,*SR
305	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	3-amino-fenilo	H	H/H	RS,RS
306	2-fluoro	fenilo	2-fenilo	piridina-5-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S
307	2-fluoro	fenilo	2-fenilo	piridina-5-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*S,S
308	2-fluoro	fenilo	2-fenilo	piridina-5-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*R,S
309	2-fluoro	fenilo	4-cloro-3-metoxi carbonil	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
310	2-fluoro	fenilo	4-(3-carboxy)- fenilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
311	3-methoxy carbonyl	fenilo	H	2,3-dihydro-benzo furan-5-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
312	2-fluoro	fenilo	H	quinolina-6-il	NR ₄	0	0	2-chloro-fenilo	H	H/H	*R,S
313	2-fluoro	fenilo	H	quinolina-6-il	NR ₄	0	0	2-chloro-fenilo	H	H/H	*S,S

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continua)

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	Z	m	n	W	V	R _{5a} 5b	Centro (1,2)
314	2-fluoro	fenilo	H	quinolina-8-il	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	*S,R
315	2-fluoro	fenilo	H	quinolina-6-il	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	*R,R
316	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	3-metil carbonil amino-fenilo	H	H/H	RS,RS
317	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	4-metil carbonil amino-fenilo	H	H/H	RS,RS
319	2-fluoro	fenilo	H	benzotio fen-2-il	NR ₄	0	0	piridina-3-il	H	H/H	RS,RS
320	2-fluoro	fenilo	H	2-tieno[2,3- <i>b</i>] piridina-2-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-phenyl	H	H/H	RS,RS
321	2-fluoro	fenilo	H	benzotio fen-2-il	NR ₄	0	0	piridina-2-il	H	H/H	RS,RS
322	2-fluoro	fenilo	H	benzotio fen-2-il	NR ₄	0	0	piridina-4-il	H	H/H	*SR,*SR
323	2-fluoro	fenilo	H	benzotio fen-2-il	NR ₄	0	0	piridina-4-il	H	H/H	*RS,*SR
324	2-fluoro	fenilo	H	benzotio fen-2-il	NR ₄	0	0	3-metoxi carbonil-fenilo	H	H/H	RS,RS
325	2-fluoro	fenilo	H	benzotio fen-2-il	NR ₄	0	0	4-metoxi carbonil-fenilo	H	H/H	RS,RS
326	2-fluoro	fenilo	H	benzotio fen-2-il	NR ₄	0	0	3-carboxi-fenilo	H	H/H	RS,RS
327	2-fluoro	fenilo	H	benzotio fen-2-il	NR ₄	0	0	4 carboxi-fenilo	H	H/H	RS,RS
328	2-fluoro	fenilo	H	2-tieno[2,3- <i>b</i>] piridina-2-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*SR,*SR
329	2-fluoro	fenilo	H	2-tieno[2,3- <i>b</i>] piridina-2-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*RS,*SR

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continua)

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	Z	m	n	W	V	R _{5a} R _{5b}	Centro (1,2)
330	2-fluoro	fenilo	H	benzotio fen-2-il	NR ₄	0	0	pyridina-2-il	H	H/H	*SR,*SR
331	2-fluoro	fenilo	H	benzotio fen-2-il	NR ₄	0	0	pyridina-2-il	H	H/H	*RS,*SR
332	2-fluoro	fenilo	H	2-iso quinolina-4- il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*S,S
333	2-fluoro	fenilo	H	2-iso quinolina-4- il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*R,S
334	2-fluoro	fenilo	2-N-piperidina il	pyridina-5-il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S
335	2-fluoro	fenilo	2-N-piperidina il	pyridina-5-il	NR ₄	0	0	2-metoxi-fenilo	H	H/H	RS,S
337	2-fluoro	fenilo	4-(4-carboxy)-fenil	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S
338	2-fluoro	fenilo	4-pyridina-2-il	fenilo	NR ₄	0	0	2-chloro-fenilo	H	H/H	*R,S
339	2-fluoro	fenilo	4-pyridina-2-il	fenilo	NR ₄	0	0	2-chloro-fenilo	H	H/H	*S,S
340	2-fluoro	fenilo	2-metilo	benzo tiazol-6- il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*R,S
341	2-fluoro	fenilo	2-metilo	benzo tiazol-6- il	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*S,S
342	2-fluoro	fenilo	4-imidazol-1-il	fenilo	NR ₄	0	0	2-chloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
343	2-fluoro	fenilo	4-pyridina-3-il	fenilo	NR ₄	0	0	2-chloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
344	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	5-bromo-pyridina- 3-il	H	H/H	RS,RS
345	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	5-bromo-pyridina- 3-il	H	H/H	*SR,*SR
346	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	5-bromo-pyridina- 3-il	H	H/H	*RS,*SR
347	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	3-metoxi- carbonil-fenilo	H	H/H	RS,S

(continua)

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	Z	m	n	W	V	R _{5a5b}	Centro (1,2)
348	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	3-dimetil amino-fenilo	H	H/H	RS,R
349	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	3-carbonil-fenilo	H	H/H	RS,S
350	2-fluoro	fenilo	4-(4-carboxi)- fenilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
351	2-fluoro	fenilo	H	2,3-dihydro-benzo furan-5-yl	NR ₄	0	0	4-metoxi carbonil-fenilo	H	H/H	RS,RS
352	2-fluoro	fenilo	4-piridina-2-yl	phenyl	NR ₄	0	0	4-metoxi carbonil-fenilo	H	H/H	RS,RS
353	2-fluoro	fenilo	4-piridina-2-yl	phenyl	NR ₄	0	0	4-carbonil-fenilo	H	H/H	RS,RS
354	2-fluoro	fenilo	4-(4-1H-tetrazol-5-yl-fenil)	phenyl	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S
355	2-fluoro	fenilo	6-t-butilo	·piridina-3-yl	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S	
356	2-fluoro	fenilo	6-t-butilo	·piridina-3-yl	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*S,S
357	2-fluoro	fenilo	6-t-butilo	·piridina-3-yl	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*R,S
358	2-fluoro	fenilo	2-N-morfolinil	piridina-5-yl	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S
359	2-fluoro	fenilo	2-N-morfolinil	piridina-5-yl	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	S,S
360	2-fluoro	fenilo	2-N-morfolinil	piridina-5-yl	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	*R,S
			benzolio								
361	2,6-difluoro	fenilo	H	fen-2-yl	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,RS
362	H	fenilo	2-cloro	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
367	H	fenilo	4-t-butilo	fenilo	NR ₄	0	0	4-cloro-fenilo	H	H/H	RS,RS
368	H	fenilo	4-t-butilo	fenilo	NR ₄	0	0	fenil amino metil	H	H/H	*S,S
369	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	*R,S
372	2-fluoro	fenilo	H	quinolina-3-yl	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	RS,S
373	2-fluoro	fenilo	H	quinolina-3-yl	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	*S,S
374	2-fluoro	fenilo	H	quinolina-3-yl	NR ₄	0	0	2-cloro-fenilo	H	H/H	*R,S
375	2-fluoro	fenilo	4-metil amino carbonilo	fenilo	NR ₄	0	0	2-fluoro-fenilo	H	H/H	RS,S

5 Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia) en la que L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, R_{5a}, R_{5b}, y V son cada uno hidrógeno, y los estereocentros 1 y 2 son como se definen en fórmula (Ia), en el presente documento:

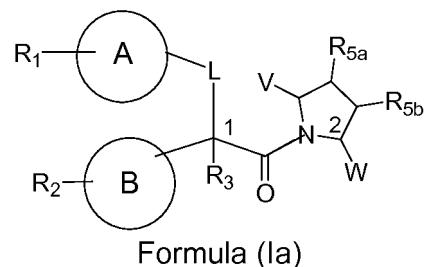
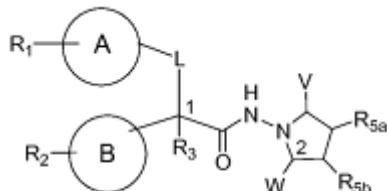


tabla 2

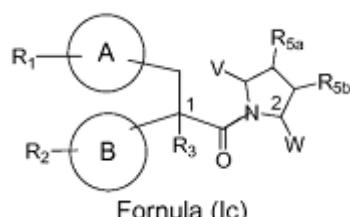
Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	Z	m	n	R ₃	R ₄	W	Centro (1,2)
80	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	metilo	H	2-cloro-fenilo	RS,RS
193	n/a	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	tomado con R ₁ para formar tetrahidro quinolina-2-il	H	2-cloro-fenilo	RS,RS
194	n/a	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	tomado con R ₁ para formar tetrahidro quinolina-2-il	H	fenilo	RS,RS
227	n/a	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	H	tomado con R ₁ para formar 2,3-dihidro indol-1-il	fenilo	RS,RS
228	n/a	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	H	tomado con R ₁ para formar 2,3-dihidro indol-1-il	2-fluoro-fenilo	RS,RS
231	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	H	metilo	fenilo	RS,RS
232	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	H	metilo	2-fluoro-fenilo	RS,RS
233	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	H	metilo	2-fluoro-fenilo	*RS,*S R
234	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	H	metilo	2-fluoro-fenilo	*RS,*R S
274	n/a	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	H	R ₄ tomado con R ₁ para formar 2,3-dihidro indol-1-il	piridina-3-il	*S,S
275	n/a	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	H	R ₄ tomado con R ₁ para formar 2,3-dihidro indol-1-il	piridina-3-il	RS,S
277	n/a	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	H	R ₄ tomado con R ₁ para formar 2,3-dihidro indol-1-il	piridina-3-il	*R,S
291	n/a	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	H	R ₄ tomado con R ₁ para formar 2,4-dihidro-2H-quinolina-1-il	fenilo	RS,RS
292	n/a	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0	H	R ₄ tomado con R ₁ para formar 2,4-dihidro-2H-quinolina-1-il	2-fluoro-fenilo	RS,RS
318	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0		metil carbonil	2-fluoro-fenilo	S,S
336	n/a	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NR ₄	0	0		R ₄ tomado con R ₁ para formar 2,4-dihidro-2H-quinolina-1-il	piridina-3-il	RS,RS

- 5 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto 63 de fórmula (Ib) en la que L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, Q es q-1, X es NH, R₃, R₄, R_{5a}, R_{5b} y V son cada uno hidrógeno, y los estereocentros 1 y 2 son como se definen en la fórmula (Ib), en el presente documento:



Formula (Ib)

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ic) en la que L es $-CH_2-$, Q es q-1, X es un enlace directo, R₃, R_{5a}, R_{5b} y V son cada uno hidrógeno, y los estereocentros 1 y 2 son como se definen en la fórmula (Ic), en el presente documento:



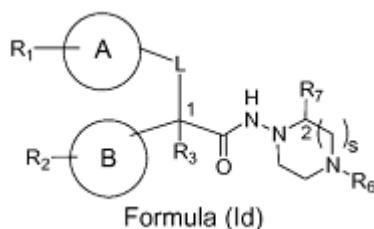
Fornula (Ic)

seleccionados del grupo que consiste en

Tabla 4

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	W	Centro (1,2)
177	2-fluoro	fenilo	3-metilo	benzotio fen-2-il	2-fluoro-fenilo	RS,RS
201	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	2-fluoro-fenilo	RS,RS
244	2,6-difluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	2-fluoro-fenilo	RS,RS
249	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	2-metoxi-fenilo	RS,S
252	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	2-fluoro-fenilo	RS,S
253	2,3-difluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	2-fluoro-fenilo	RS,RS
267	2,6-difluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	2-cloro-fenilo	RS,RS
268	2,6-difluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	piridina-3-il	RS,RS
283	2,6-difluoro	fenilo	H	fenilo	2-fluoro-fenilo	RS,S

Otra realización de la presente invención se refiere un compuesto 56 de fórmula (Id) en la que L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno, y los estereocentros 1 y 2 son como se definen en la fórmula (Id), en el presente documento:



10

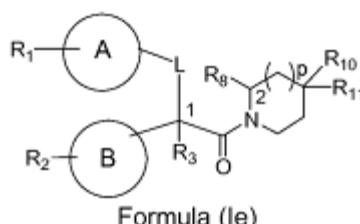
Tabla 5

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	Z	m	n	S	R ₆	R ₇	Centro (1,2)
56	H	fenilo	4-t-butilo	fenilo	NR ₄	0	0	1	metilo	fenilo	*RS,*SR

15

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ie) en la que L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, Z es NR₄, m y n son cada uno 0, R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno, y los estereocentros 1 y 2 son como se definen en la fórmula (Ie), en el presente documento:

20



25

seleccionados del grupo que consiste en

30

Tabla 6

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	X	P	R ₈	R ₁₀	R ₁₁	Centro (1,2)
3	H	fenilo	4-t-butilo	fenilo	enlace directo	1	H	fenilo	hidroxi	RS
4	H	fenilo	4-t-butilo	fenilo	enlace directo	1	H	piridina-2-il	hidroxi'	RS
11	H	fenilo	4-t-butilo	fenilo	enlace directo	1	fenilo	H	H	RS,RS
14	H	fenilo	4-t-butilo	fenilo	enlace directo	1	fenilo metilo	H	H	RS,RS
18	H	fenilo	4-t-butyl	fenilo	enlace directo	2	fenilo	H	H	RS,RS
44	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	enlace directo	1	fenilo	H	H	RS,RS
59	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	NH	2	fenilo	H	H	RS,RS

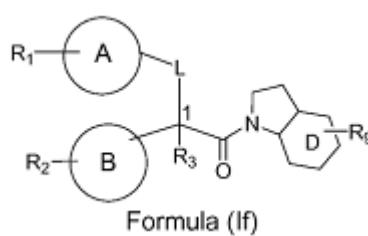
35

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (If) en la que L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, Z es NR₄, y el estereocentro 1 es como se define en la fórmula (If), en el presente documento:

40

45

50



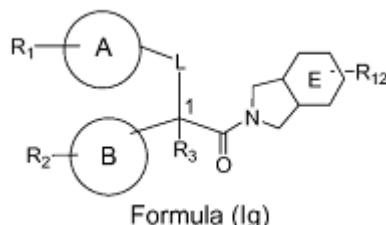
55

seleccionados del grupo que consiste en

Tabla 7

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	R ₃	R ₄	m	n	D	R ₉
15	H	fenilo	4-t-butilo	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
27	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	H	H	0	0	benzo	7-metilo
33	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
34	2-metilo	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
35	2,6-di metilo	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
36	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
37	2-cloro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
38	3-cloro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
39	4-cloro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
40	H	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	H	H	0	1	benzo	H
41	H	ciclo hexil	4-trifluoro metilo	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
42	ri/a	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	H	taken with R ₁ to form 2,3-dihydroindol-1-yl	0	0	benzo	H

35 Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ig) en la que L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, Z es NR₄, y el estereocentro 1 se designa RS:



45

seleccionados del grupo que consiste en

50

55

60

65

tabla 8

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	R ₃	R ₄	m	n	E	R ₁₂
64	2-fluoro	fenilo	4-trifluorometilo	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
71	H	fenilo	4-bromo	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
73	H	fenilo	4-metoxi	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
77	4-fluoro	fenilo	4-trifluorometilo	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
87	H	fenilo	4-chloro	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
92	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
99	H	fenilo	3-trifluorometilo	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
100	H	fenilo	4-trifluorometilo	fenilo	H	H	1	0	benzo	H
104	H	fenilo	4-trifluorometilo	fenilo	H	H	1	0	benzo	4-fluoro
106	2-fluoro	fenilo	4-trifluorometilo	fenilo	H	H	1	0	benzo	H
113	2-fluoro	fenilo	4-cloro	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
114	2-fluoro	fenilo	4-cloro	fenilo	H	H	0	0	benzo	4-fluoro
120	4-fluoro	fenilo	4-cloro	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
121	4-fluoro	fenilo	4-cloro	fenilo	H	H	0	0	benzo	4-fluoro
126	2,4-difluoro	fenilo	4-cloro	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
127	2,4-difluoro	fenilo	4-cloro	fenilo	H	H	0	0	benzo	4-fluoro
140	4-metoxi	fenilo	4-cloro	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
141	4-metoxi	fenilo	4-cloro	fenilo	H	H	0	0	benzo	4-fluoro
147	2,6-difluoro	fenilo	4-cloro	fenilo	H	H	0	0	benzo	H
169	2,3-difluoro	fenilo	4-cloro	fenilo	H	H	0	0	benzo	H

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continua)									
Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	R ₃	R ₄	m	n	E
174	2,5-difluoro	fenilo	4-chloro	fenilo	H	H	0	0	benzo
192	n/a	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	tomado con R ₃ para formar tetrahidro quinolina-2-il	H	0	0	H
215	H	fenilo	H	piridina-3-il	H	H	0	0	benzo
216	H	fenilo	H	piridina-2-il	H	H	0	0	benzo
229	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	H	metilo	0	0	benzo
230	n/a	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	H	tomado con R ₁ para formar 2,3-dihidro indol-1-il	0	0	benzo
256	2-fluoro	fenilo	H	benzotio fen-2-il	H	H	0	0	benzo
363	n/a	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	H	tomado con R ₁ para formar 3,4-dihidro-2H-quinolina-1-il	0	0	benzo
370	2-fluoro	fenilo	H	benzotio fen-2-il	H	H	0	0	pyrido to form 5,7-dihydro-pyrralo [3,4- <i>b</i>] pyridin-6-yl as Q
371	2-fluoro	fenilo	H	quinolina-3-il	H	H	0	0	benzo

5

10

15

20

25

30

35

40

45

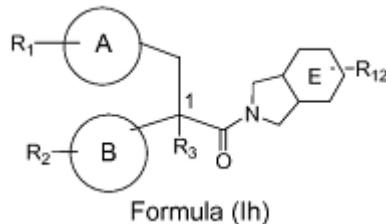
50

55

60

65

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ih) en la que y el estereocentro 1 se designa RS:

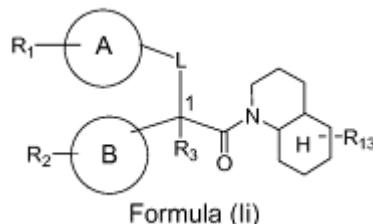


15 seleccionados del grupo que consiste en

Tabla 9

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	R ₃	E	R ₁₂
179	2-fluoro	fenilo	3-metilo	benzotio fen-2-il	H	benzo	H
200	2-fluoro	fenilo	4-trifluoro metilo	fenilo	H	benzo	H

20 Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ii) en la que L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, Z es NR₄, R₃ y R₄ son hidrógeno, y el estereocentro 1 se designa RS:

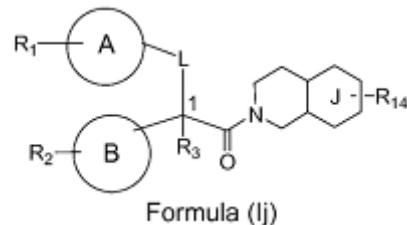


35 seleccionados del grupo que consiste en

Tabla 10

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	m	n	E	R ₁₂
364	2-fluoro	fenilo	4-cloro	fenilo	0	0	benzo	H
365	2-fluoro	fenilo	4-cloro	fenilo	0	0	benzo	H
366	2,6-difluoro	fenilo	4-cloro	fenilo	0	0	benzo	H

40 Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ij) en la que L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, Z es NR₄, y R₃ y R₄ son cada uno hidrógeno, y el estereocentro 1 se designa RS:



seleccionados del grupo que consiste en

60

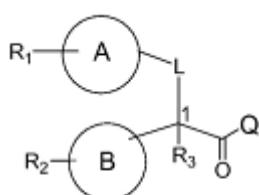
65

Tabla 11

Cpd No.	R ₁	A	R ₂	B	m	n	J	R ₁₄
65	2-fluoro	fenilo	4-trifluorometilo	fenilo	0	0	benzo	H
88	H	fenilo	4-chloro	fenilo	0	0	benzo	H
93	2-fluoro	fenilo	4-bromo	fenilo	0	0	benzo	H
102	H	fenilo	4-trifluorometilo	fenilo	1	0	benzo	H

10 En las descripciones que siguen, las asignaciones estereoquímicas se presentan entre paréntesis después de cada compuesto, en las que el estereocentro 1 es aquel que lleva R₃, y el estereocentro 2 (si procede) es aquel que está presente en el anillo Q y lleva W (Q es q-1), R₇ (Q es q-2) o R₈ (Q es q-3).

15 La presente invención se refiere además a compuestos de fórmula (I)



Formula (I)

- 25 seleccionados del grupo que consiste en
- 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*SR);
- 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*RS);
- 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilmetilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*SR);
- 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilamino-metilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 70 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es H, V es H, y R_{5a} es fenilo, y R_{5b} es H (RS,RS);
- 75 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 80 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 85 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H,

- 5 y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 10 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,*R);
- 15 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,*S);
- 20 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es tien-2-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 25 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es indol-2-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*RS);
- 30 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-4-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 35 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-bromo-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 40 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-trifluorometil-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*RS);
- 45 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-trifluorometil-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*SR);
- 50 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metil-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 55 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,*R);
- 60 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,*S);
- 65 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es tiazol-2-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 65 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-2-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*RS);
- 65 70 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es furano-2-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 65 75 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-4-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

- H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 1, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,*RS);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,*R);
- 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 1, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 1, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 3-ciano, A es tien-2-ilo, R₂ es 4-metoxi, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 1, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 1, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

	H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*SR,*RS);
5	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,3-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
10	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,3-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
15	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,5-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
20	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,5-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
25	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,5-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,R);
30	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 3-metilo, B es benzotiofen-2-ilo, L es -CH ₂ -, R ₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
35	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-dimetilamino-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
40	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
45	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
50	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-eticocarbonilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
55	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-eticocarbonilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S);
60	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S);
65	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S);

- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ se toma con R₁ para formar un tetrahidroquinolin-2-ilo, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ se toma con R₁ para formar un tetrahidroquinolin-2-ilo, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,R);
- 15 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,R);
- 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 25 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -CH₂-, R₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 30 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-2-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 35 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 40 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,R);
- 45 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,R);
- 50 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 55 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- 60 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 65 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,R);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es piridin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es H, B es piridin-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,RS);

	(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es R-hidroximetilo, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S);
5	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es S-hidroximetilo, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,R);
10	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -CH ₂ -, R ₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
15	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*RS,*SR);
20	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es N-metilo, B es indol-3-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*RS,*SR);
25	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S);
30	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
35	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -CH ₂ -, R ₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
40	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es H, B es indol-3-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*SR,*SR);
45	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es 4-(piridin-2-ilo), B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
50	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-dimetilaminofenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
55	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S);
60	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R ₅ es H (*R,S);
65	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es 4-isopropilaminocarbonilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-isopropilaminocarbonilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es O, L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-metilaminocarbonilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);

- es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-amino-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -CH₂-, R₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -CH₂-, R₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es - $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,*SR);
- 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es - $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es - $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-dimetilamino-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es - $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar un 2,3-dihidro-indol-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es - $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar un 2,3-dihidro-indol-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es - $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es - $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es - $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es H, B es 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, Z es NR₄, L es - $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es H, B es fenilo, L es -CH₂-, R₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-7-ilo, Z es NR₄, L es - $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-(piridin-3-ilo), B es fenilo, Z es NR₄, L es - $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es H, B es 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, Z es NR₄, L es - $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-etoxicarbonilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es - $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-pirimidin-5-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es - $(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es

	-(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
5	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-amino-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
10	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es n/a, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ se toma con R ₁ para formar 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
15	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es n/a, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ se toma con R ₁ para formar 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
20	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-N-morfolino, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
25	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-piridin-4-ilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
30	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-(4-carboxi)-fenilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,RS);
35	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S);
40	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es quinolin-3-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S);
45	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-(N-t-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo), B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
50	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-piridin-3-ilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
55	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-imidazol-1-ilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
60	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-(3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo), B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
65	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es quinolin-6-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*RS,*SR);

- benzofuran-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,R);
- 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,R);
- 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-metilcarbonilamino-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es metilcarbonilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (S,S);
- 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-2-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-4-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,*SR);
- 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-carboxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-carboxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es 2-tieno[2,3-*b*]piridin-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,*SR);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es 2-tieno[2,3-*b*]piridin-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-2-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,*SR);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-2-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es 2-isoquinolin-4-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);

	es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S);
5	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 2-N-piperidinilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
10	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 2-N-piperidinilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
15	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es n/a, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ se toma con R ₁ para formar 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
20	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-(4-carboxi)-fenilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
25	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S);
30	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S);
35	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 2-metilo, B es benzotiazol-6-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S);
40	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-imidazol-1-ilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
45	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-piridin-3-ilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
50	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 5-bromo-piridin-3-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*SR,*SR);
55	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 5-bromo-piridin-3-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*RS,*SR);
60	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-metoxicarbonil-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
65	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-dimetilamino-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,R);

- | | |
|----|--|
| | es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S); |
| 5 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 6-t-butilo, B es piridin-3-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S); |
| 10 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 6-t-butilo, B es piridin-3-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S); |
| 15 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 2-N-morfolinilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S); |
| 20 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 2-N-morfolinilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S); |
| 25 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 2-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS, RS); |
| 30 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S); |
| 35 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilaminometilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S); |
| 40 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,*S); |
| 45 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S); |
| 50 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S); |
| 55 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-metilaminocarbonilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S); |
| 60 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-2, X es un enlace directo, R ₇ es fenilo, s es 1, y R ₆ es metilo (*RS,*SR); |
| 65 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-3, X es un enlace directo, p es 1, R ₈ es H, R ₁₀ es fenilo, y R ₁₁ es hidroxi (RS); |

- (RS);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es 4-flúor (RS);
 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 4-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 4-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es 4-flúor (RS);
 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,4-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,4-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,3-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,5-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ se toma con R₁ para formar tetrahidroquinolin-2-ilo, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 3-metilo, B es benzotiofen-2-ilo, L es -CH₂-, R₃ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ se toma con R₁ para formar tetrahidroquinolin-2-ilo, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -CH₂-, R₃ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es H, B es piridin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es H, B es piridin-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es metilo, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar 2,3-dihidroindol-1-ilo, Q es q-5, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es H;
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es hidrógeno, Q es q-6, X es un enlace directo, H es benzo, y R₁₃ es H (RS);
 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es hidrógeno, Q es q-6, X es un enlace directo, H es benzo, y R₁₃ es H (RS);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es hidrógeno, Q es q-6, X es un enlace directo, H es benzo, y R₁₃ es H (RS);
 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es pirido para formar 5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilo como Q, y R₁₂ es H (RS);

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS,S);

5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-7, X es un enlace directo, J es benzo, y R₁₄ es H (RS);

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-7, X es un enlace directo, J es benzo, y R₁₄ es H (RS);

10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-7, X es un enlace directo, J es benzo, y R₁₄ es H (RS);

y

15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 1, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-7, X es un enlace directo, J es benzo, y R₁₄ es H (RS).

Para su uso en medicina, sales de compuestos de fórmula (I) se refiere a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I)

20 incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una disolución del compuesto con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.

25 Además, donde los compuestos de fórmula (I) lleven un resto ácido, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio o de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio o de magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, tales como sales de amonio cuaternario. Así, sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, 30 carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dicitrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, 35 pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Ácidos y bases representativos que pueden usarse en la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos, que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico,

40 ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámerico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico,

45 ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salícílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebálico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico,

50 ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico;

y bases que incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamina)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morpholina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

55 Las realizaciones de la presente divulgación incluyen profármacos de compuestos de fórmula (I). En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Así, en los métodos de tratamiento o prevención de las realizaciones de la presente divulgación, el término "administrar" engloba el tratamiento o la prevención de las diversas enfermedades, afecciones, síndromes y trastornos descritos con el compuesto específicamente desvelado o con un compuesto que puede no ser específicamente desvelado, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de la administración a un paciente. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

65 Donde los compuestos según realizaciones de la presente invención tengan al menos un centro quiral, pueden, por consiguiente, existir como enantiómeros. Donde los compuestos posean dos o más centros quirales, pueden adicionalmente existir como diaestereómeros. Debe entenderse que todos aquellos isómeros y mezclas de los

mismos están englobados dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales pretenden estar incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con el agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también pretenden estar englobados dentro del alcance de la presente invención. El experto entenderá que el término compuesto, como se usa en el presente documento, pretende incluir compuestos solvatados de fórmula I.

Donde los procesos para la preparación de los compuestos según ciertas realizaciones de la invención den lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales tanto por síntesis enantioespecífica como por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componente por técnicas convencionales, tales como formación de pares diaestereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como, ácido (-)-di-p-toluol-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluol-l-tartárico, seguido de cristalización fraccionada, y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres diaestereoméricos o amidas, seguido de separación cromatográfica, y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Una realización de la presente invención se refiere a una composición, que incluye una composición farmacéutica, que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente en el enantiómero (+) de un compuesto de fórmula (I) en la que dicha composición está sustancialmente libre del isómero (-) de dicho compuesto. En el presente contexto, "sustancialmente libre" significa menos de aproximadamente el 25 %, preferentemente menos de aproximadamente el 10 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 5 %, incluso más preferentemente menos de aproximadamente el 2 %, e incluso más preferentemente menos de aproximadamente el 1 % del isómero (-) calculado como

$$\% (+)-\text{enantiomero} = \frac{(\text{masa} (+)-\text{enantiomero})}{(\text{masa} (+)-\text{enantiomero}) (\text{masa} (-)-\text{enantiomero})} \times 100$$

Otra realización de la presente invención es una composición, que incluye una composición farmacéutica, que comprende, que consiste en y que consiste esencialmente en el enantiómero (-) de un compuesto de fórmula (I) en la que dicha composición está sustancialmente libre del isómero (+) de dicho compuesto. En el presente contexto, "sustancialmente libre" significa menos de aproximadamente el 25 %, preferentemente menos de aproximadamente el 10 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 5 %, incluso más preferentemente menos de aproximadamente el 2 % e incluso más preferentemente menos de aproximadamente el 1 % del isómero (+) calculado como

$$\% (-)-\text{enantiomero} = \frac{(\text{masa} (-)-\text{enantiomero})}{(\text{masa} (+)-\text{enantiomero}) (\text{masa} (-)-\text{enantiomero})} \times 100$$

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de las diversas realizaciones de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la materia.

Aún cuando los compuestos de realizaciones de la presente invención (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables) puedan administrarse solos, generalmente se administrarán en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica estándar. Así, realizaciones particulares de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden, que consiste en y que consiste esencialmente en compuestos de fórmula (I) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente farmacéuticamente aceptable y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

A modo de ejemplo, en las composiciones farmacéuticas de realizaciones de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) pueden mezclarse con cualquier aglutinante adecuado, lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento, agente solubilizante y combinaciones de los mismos.

Formas de dosificación orales sólidas, como comprimidos o cápsulas, que contienen los compuestos de la presente invención pueden administrarse en al menos una forma de dosificación de una en una, según convenga. También es posible administrar los compuestos en formulaciones de liberación sostenida.

Formas orales adicionales en las que los presentes compuestos inventivos pueden administrarse incluyen elixires, disoluciones, jarabes y suspensiones; conteniendo cada uno opcionalmente aromatizantes y agentes colorantes.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse por inhalación (intraatraqueal o intranasal) o en forma de un suppositorio o pesario, o pueden aplicarse apicalmente en forma de una loción, disolución, crema, pomada o polvo para extender sobre la piel. Por ejemplo, pueden incorporarse en una crema que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente de una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. También pueden incorporarse, a una concentración de entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 10 % en peso de la crema, en una pomada que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente en una cera blanca o base de parafina suave blanca junto con cualquier estabilizador y conservante como pueda requerirse. Un medio alternativo de administración incluye administración transdérmica usando un parche dérmico o transdérmico.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención (además de los compuestos de la presente invención solos) también pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intracavernosa, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o intratecal. En este caso, las composiciones también incluirán al menos uno de un vehículo adecuado, un excipiente adecuado y un diluyente adecuado.

Para administración parenteral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se usan mejor en forma de una disolución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales y monosacáridos suficientes para hacer la disolución isotónica con la sangre.

Para administración bucal o sublingual, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en forma de comprimidos o pastillas para chupar, que pueden formularse de un modo convencional.

A modo de otro ejemplo, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de los compuestos de fórmula (I) como principio activo pueden prepararse mezclando el (los) compuesto(s) con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un diluyente farmacéuticamente aceptable y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable según técnicas de combinación farmacéutica convencionales.

El vehículo, excipiente y diluyente pueden adoptar una amplia variedad de formas que dependen de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral, etc.). Así, para preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones, vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse opcionalmente con sustancias tales como azúcares, o recubrirse entéricamente de manera que se module el sitio de absorción principal y disgregación. Para administración parenteral, el vehículo, excipiente y diluyente incluirán normalmente agua estéril, y pueden añadirse otros componentes para aumentar la solubilidad y preservación de la composición. También pueden prepararse suspensiones o disoluciones inyectables utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados tales como solubilizantes y conservantes.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo incluye un intervalo de dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3000 mg, en particular de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o más particularmente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, de principio activo en una pauta de aproximadamente 1 a 4 veces por día para un ser humano promedio (70 kg); aunque es evidente para un experto en la materia que la cantidad terapéuticamente eficaz para los compuestos activos de la invención variará a medida que lo hagan las enfermedades, síndromes, afecciones y trastornos que están tratándose.

Para administración por vía oral, una composición farmacéutica se proporciona preferentemente en forma de comprimidos que contienen aproximadamente 0,01, aproximadamente 10, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, y aproximadamente 500 miligramos del compuesto inventivo como principio activo.

Ventajosamente, un compuesto de fórmula (I) puede administrarse en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres y cuatro veces diariamente.

Dosificaciones óptimas de un compuesto de fórmula (I) que va a administrarse pueden determinarse fácilmente y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance de la enfermedad, síndrome, afección o trastorno. Además, factores asociados al sujeto particular que está tratándose, que incluyen edad del sujeto, peso, dieta y momento de administración, producirán la necesidad de ajustar la dosis para lograr un nivel terapéutico apropiado. Las dosificaciones anteriores son así a modo de ejemplo del caso promedio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se merezcan intervalos de dosificación mayores o menores, y tales están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en cualquiera de las composiciones y pautas de dosificación anteriores o por medio de aquellas composiciones y pautas de dosificación establecidas en la materia, siempre que se requiera el uso de un compuesto de fórmula (I) para un sujeto que incluye un animal, un mamífero y un ser humano, en necesidad del mismo.

- 5 Como antagonistas de los canales de iones TRPM8, los compuestos de fórmula (I) son útiles en métodos de tratamiento y prevención de una enfermedad, un síndrome, una afección o un trastorno en un sujeto, que incluye un animal, un mamífero y un ser humano en el que la enfermedad, el síndrome, la afección o el trastorno está afectado por la modulación de receptores de TRPM8. Tales métodos comprenden, consisten en y consisten esencialmente en administrar a un sujeto, que incluye uno en necesidad de tal tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal o solvato de fórmula (I). En particular, los compuestos de fórmula (I) son útiles para prevenir o tratar dolor, o enfermedades, síndromes, afecciones o trastornos que causan tal dolor, o disfunción pulmonar o vascular. Más particularmente, los compuestos de fórmula (I) son útiles para prevenir o tratar dolor inflamatorio, afecciones de hipersensibilidad inflamatoria, dolor neuropático, ansiedad, depresión y enfermedad cardiovascular agravada por el frío, que incluye enfermedad vascular periférica, hipertensión vascular, hipertensión pulmonar, enfermedad de Raynaud y enfermedad de las arterias coronarias, administrando a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).
- 10 Ejemplos de dolor inflamatorio incluyen dolor debido a una enfermedad, afección, síndrome, trastorno, o un estado de dolor que incluye enfermedad inflamatoria del intestino, dolor visceral, migraña, dolor posoperatorio, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, lumbago, dolor de las articulaciones, dolor abdominal, dolor de pecho, parto, enfermedades musculosqueléticas, enfermedades de la piel, dolor de muelas, pirosis, quemadura, quemadura solar, mordedura de serpiente, mordedura de serpiente venenosa, picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, infección de las vías urinarias, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picor, eccema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome de dolor postmastectomía, dolor menstrual, endometriosis, dolor debido a traumatismo físico, cefalea, cefalea sinusal, cefalea tensional o aracnoiditis.
- 15 Ejemplos de dolor inflamatorio incluyen dolor debido a una enfermedad, afección, síndrome, trastorno, o un estado de dolor que incluye enfermedad inflamatoria del intestino, dolor visceral, migraña, dolor posoperatorio, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, lumbago, dolor de las articulaciones, dolor abdominal, dolor de pecho, parto, enfermedades musculosqueléticas, enfermedades de la piel, dolor de muelas, pirosis, quemadura, quemadura solar, mordedura de serpiente, mordedura de serpiente venenosa, picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, infección de las vías urinarias, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picor, eccema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome de dolor postmastectomía, dolor menstrual, endometriosis, dolor debido a traumatismo físico, cefalea, cefalea sinusal, cefalea tensional o aracnoiditis.
- 20 Un tipo de dolor inflamatorio es hiperalgesia inflamatoria, que puede distinguirse además como hiperalgesia somática inflamatoria o hiperalgesia visceral inflamatoria. La hiperalgesia somática inflamatoria puede caracterizarse por la presencia de un estado hiperalgésico inflamatorio en el que existe una hipersensibilidad a estímulos térmicos, mecánicos y/o químicos. La hiperalgesia visceral inflamatoria también puede caracterizarse por la presencia de un estado hiperalgésico inflamatorio, en el que existe una irritabilidad visceral potenciada.
- 25 Ejemplos de hiperalgesia inflamatoria incluyen una enfermedad, síndrome, afección, trastorno o estado de dolor que incluye inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor de las articulaciones, dolor abdominal, enfermedades musculosqueléticas, enfermedades de la piel, dolor posoperatorio, cefaleas, dolor de muelas, quemadura, quemadura solar, picadura de insecto, vejiga neurogénica, incontinencia urinaria, cistitis intersticial, infección de las vías urinarias, tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picor, eccema, faringitis, enteritis, síndrome del intestino irritable y enfermedades inflamatorias del intestino que incluyen enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerosa.
- 30 Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto, sal o solvato de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de hiperalgesia somática inflamatoria en la que existe una hipersensibilidad a estímulos térmicos, mecánicos y/o químicos, que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente en la etapa de administrar a un sujeto, que incluye un animal, un mamífero y un ser humano en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal o solvato de fórmula (I).
- 35 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto, sal o solvato de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de hiperalgesia visceral inflamatoria en la que existe una irritabilidad visceral potenciada, que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente de la etapa de administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal o solvato de fórmula (I).
- 40 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto, sal o solvato de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de alodinia al frío neuropática en la que existe una hipersensibilidad a estímulos del frío, que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente de la etapa de administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal o solvato de fórmula (I).
- 45 Ejemplos de una afección de hipersensibilidad inflamatoria incluyen incontinencia urinaria, hipertrrofia prostática benigna, tos, asma, rinitis e hipersensibilidad nasal, picor, dermatitis de contacto y/o alergia dérmica, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 50 Ejemplos de un dolor neuropático incluyen dolor debido a una enfermedad, síndrome, afección, trastorno o estado de dolor que incluye cáncer, trastornos neurológicos, cirugía de los nervios espinales y periféricos, tumor cerebral, lesión cerebral traumática (LCT), traumatismo de la médula espinal, síndrome de dolor crónico, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, neuralgias (neuralgia del trigémino, neuralgia glosofaríngea, neuralgia posherpética y
- 55
- 60
- 65

causalgia), lupus, sarcoidosis, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, dolor central, neuropatías asociadas a lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuritis ciática, neuralgia de las articulaciones mandibulares, neuritis periférica, polineuritis, dolor en el muñón, dolor del miembro imaginario, fracturas óseas, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, síndrome I y II de dolor regional complejo (CRPS I/II), radiculopatía, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de la boca ardiente, neuritis óptica, neuritis posfebril, neuritis migrante, neuritis segmentaria, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glosofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, eritromelalgia, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbital, vulvodinia o neuralgia vidiana.

Un tipo de dolor neuropático es alodinia neuropática al frío, que puede caracterizarse por la presencia de un estado alodínico asociado a neuropatía en el que existe una hipersensibilidad para enfriar estímulos. Ejemplos de alodinia neuropática al frío incluyen alodinia debida a una enfermedad, afección, síndrome, trastorno o estado de dolor que incluye dolor neuropático (neuralgia), dolor que se produce a partir de cirugía de los nervios espinales y periféricos o traumatismo, lesión cerebral traumática (LCT), neuralgia del trigémino, neuralgia posherpética, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, dolor central, accidente cerebrovascular, neuritis periférica, polineuritis, síndrome I y II de dolor regional complejo (CRPS I/II) y radiculopatía.

Ejemplos de ansiedad incluyen ansiedad social, trastorno por estrés postraumático, fobias, fobia social, fobias especiales, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad por separación y trastorno de ansiedad generalizada.

Ejemplos de depresión incluyen depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional, depresión posparto, depresión maníaca y depresión bipolar.

MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse según los procedimientos sintéticos generales descritos a continuación e ilustrados en los esquemas y ejemplos que siguen. Como los esquemas son una ilustración, la invención no debe interpretarse como limitante por las reacciones químicas específicas y condiciones específicas descritas en los esquemas y ejemplos. Los diversos materiales de partida usados en los esquemas y ejemplos están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos perfectamente dentro de la habilidad de personas versadas en la materia. Las variables son como se definen en el presente documento y dentro de la habilidad de los expertos versados en la materia.

Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, particularmente los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

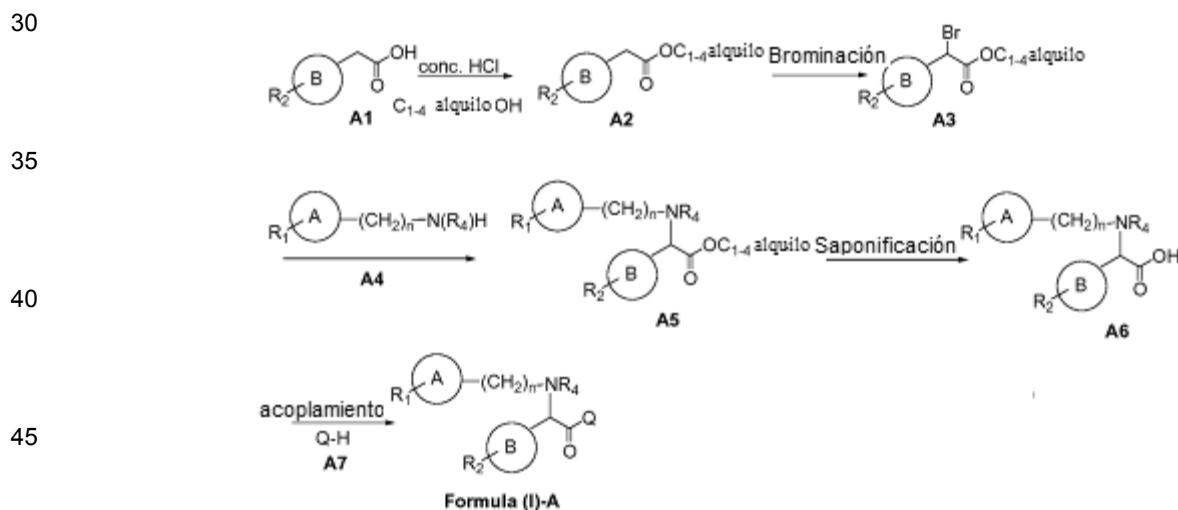
40	AcCl	cloruro de acetilo
	AcOH	ácido acético glacial
	ac.	acuosa
	Bn o Bzl	bencilo
	conc.	concentrada
	DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
45	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIEA	diisopropiletilamina
50	DMAP	4-(dimetilamino)piridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	DPPA	azida de difenilfosforilo
	ESI	ionización por pulverización electrónica
55	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	h	hora
	HATU	hexafluorofosfato de 2-(1 <i>H</i> -7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N,N'-tetrametiluronio
60	HEK	riñón embrionario humano
	HOEt	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
	LDA	diisopropilamida de litio
	LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
65	Me	metilo
	MeOH	metanol

MHz	megahercio
min	minutos
MPLC	cromatografía de líquidos de presión media
EM	espectroscopía de masas
5 NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
RMN	resonancia magnética nuclear
NT	no probado
10 PCC	clorocromato de piridinio
Ph	fenilo
Pd/C	paladio sobre carbono activo
Ph ₃ P	trifenilfosfina
PPA	ácido polifosfórico
15 ta	temperatura ambiente
TEA/ Et ₃ N	etriamilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
CCF	cromatografía en capa fina
20 TMS	tetrametilsilano
TMSCN	cianuro de trimetilsililo

El Esquema A ilustra una vía para la síntesis de compuestos de fórmula (I)-A en la que L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, R₃ es hidrógeno, Z es NR₄, R₄ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, m es 0, y B es distinto de indolilo y benzotiazolilo.

25

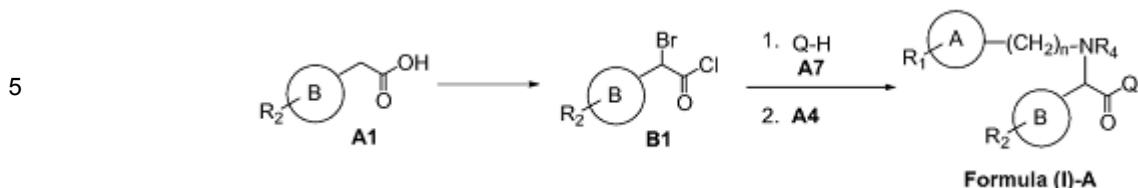
Esquema A



50 Un compuesto de fórmula **A1** está tanto comercialmente disponible como puede prepararse por métodos conocidos que incluyen aquellos descritos en la bibliografía científica. Un compuesto de fórmula **A1** puede convertirse en un compuesto de fórmula **A2** usando ácido clorhídrico concentrado en un disolvente alcohólico de alquilo C₁₋₄. Un compuesto de fórmula **A2** puede convertirse en su bromuro correspondiente de fórmula **A3** por la acción de NBS en ácido bromhídrico en tetracloruro de carbono, o por otro agente de bromación, tal como bromo en ácido acético o por tetrabromuro de carbono con DBU. El tratamiento de un compuesto de fórmula **A3** con una amina apropiadamente sustituida de fórmula **A4** proporciona un compuesto de fórmula **A5**. La saponificación de un compuesto de fórmula **A5** por la acción de hidróxido de metal alcalino proporciona un compuesto de fórmula **A6**. El ácido carboxílico de fórmula **A6** puede acoplarse con una amina apropiadamente sustituida de fórmula **A7**, Q-H, en presencia de un agente de acoplamiento peptídico, tal como HATU, DCC, HBTU, y similares, y opcionalmente en presencia de una amina terciaria, para proporcionar un compuesto de fórmula (I)-A. Los compuestos de fórmula **A7** están tanto comercialmente disponibles como pueden prepararse por métodos conocidos que incluyen aquellos descritos en la bibliografía científica.

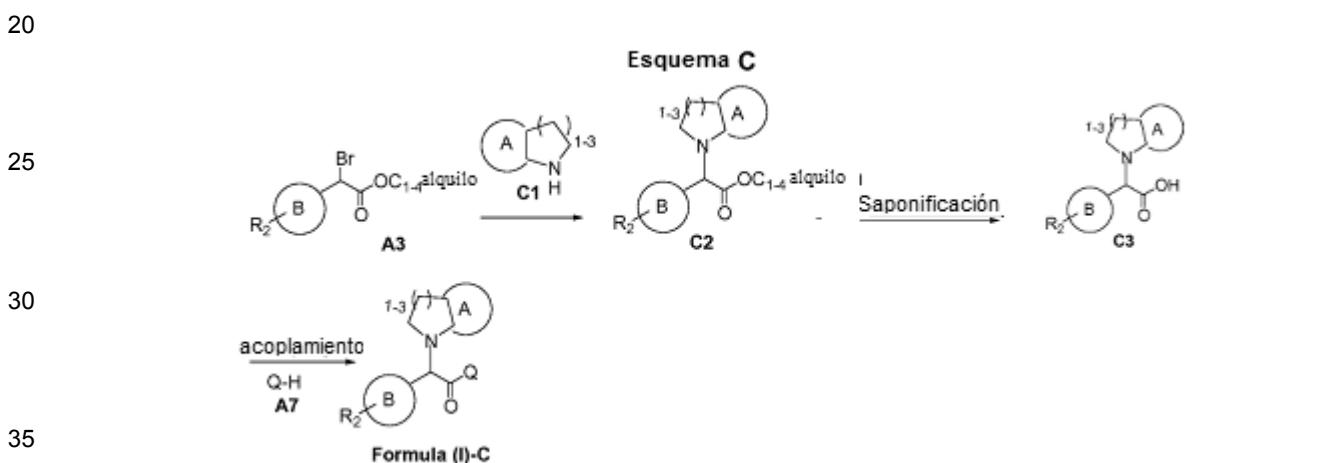
Una vía alternativa a los compuestos de fórmula (I)-A se presenta en el esquema B.

65

Esquema B

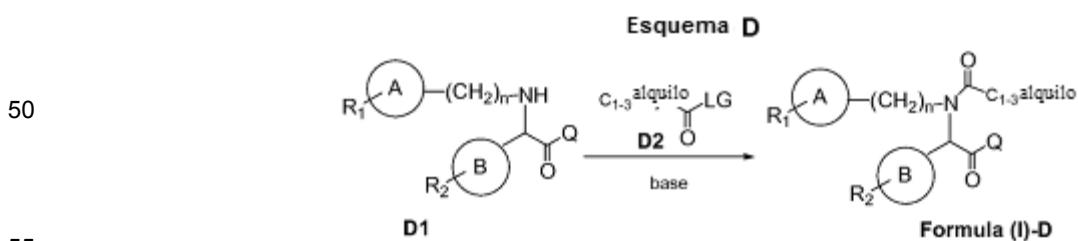
10 Un compuesto de fórmula **A1** puede convertirse en su cloruro de ácido correspondiente por la acción de un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, y similares. El posterior tratamiento del cloruro de ácido con un agente de bromación convencional proporciona un compuesto de fórmula **B1**. La conversión en un compuesto de fórmula **(I)-A** puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el cloruro de ácido de fórmula **B1** con un compuesto de fórmula **A7**, seguido de desplazamiento nucleófilo del bromuro por un compuesto de fórmula **A4**.

15 El Esquema C ilustra una vía para la síntesis de compuestos de fórmula **(I)-C** en la que el anillo A es fenilo, L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m y n son 0, Z es NR_4 , y R_1 y R_4 se toman con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclico benzocondensado de 9 a 11 miembros.



40 Un compuesto de fórmula **A3** puede experimentar un desplazamiento nucleófilo con una amina apropiadamente sustituida de fórmula **C1** para formar un compuesto de fórmula **C2**. La saponificación de un compuesto de fórmula **C2** a su ácido carboxílico correspondiente, seguida de acoplar el ácido carboxílico con un compuesto de fórmula **A7**, como se describe en el presente documento, proporciona un compuesto de fórmula **(I)-C**.

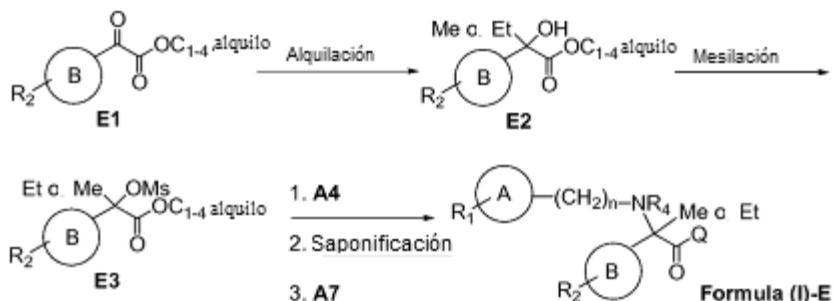
45 El Esquema D ilustra una vía para la síntesis de compuestos de fórmula **(I)-D** en la que L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, Z es NR_4 , y R₄ es alquil C₁₋₃-carbonilo.



60 Un compuesto de fórmula **D1** puede convertirse en un compuesto de fórmula **(I)-D** por la acción de un agente acilante de fórmula **D2** en presencia de una base orgánica apropiada, tal como piridina y otra amina terciaria. Los compuestos de fórmula **D2** están tanto comercialmente disponibles como pueden prepararse por métodos conocidos que incluyen aquellos descritos en la bibliografía científica. El grupo LG de fórmula **D2** es un grupo saliente apropiado, tal como cloruro, aciloxi, y similares.

65 El Esquema E ilustra una vía para la síntesis de compuestos de fórmula **(I)-E** en la que L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, Z es NR_4 , m es 0, y, específicamente, R₃ es alquilo C₁₋₂.

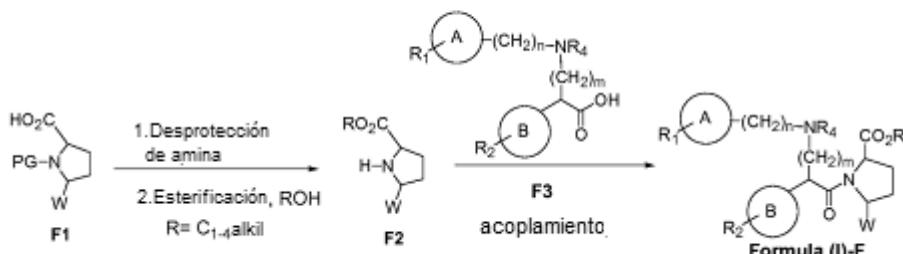
Esquema E



Un compuesto de fórmula E1 está tanto comercialmente disponible como puede prepararse por métodos conocidos que incluyen aquellos descritos en la bibliografía científica. Un compuesto de fórmula E1 puede tratarse con un bromuro de organolitio o de organomagnesio sustituido con R₃ en un disolvente aprotólico a aproximadamente -78 °C para proporcionar un carbinol de fórmula E2. El alcohol de fórmula E2 puede tratarse con cloruro de mesilo para proporcionar el compuesto mesilado de fórmula E3. La adición nucleófila de una amina de fórmula A4, seguido de saponificación y acoplamiento con un compuesto de fórmula A7, proporciona un compuesto de fórmula (I)-E.

El Esquema F ilustra una vía para la síntesis de compuestos de fórmula (I)-F en la que L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, Z es NR₄, y, específicamente, Q es q-1, X es un enlace directo y V es alcoxi C₁₋₄-carbonilo.

Esquema F



Un compuesto de fórmula F1 está tanto comercialmente disponible como puede prepararse por métodos conocidos que incluyen aquellos descritos en la bibliografía científica. La eliminación de PG de un compuesto protegido de amina de fórmula F1 (en la que PG es un grupo protector de amina convencional) puede lograrse bajo condiciones de desprotección convencionales apropiadas conocidas para un experto en la materia. Por ejemplo, puede eliminarse un grupo protector de amina Boc en presencia de HCl en un disolvente alcohólico (ROH).

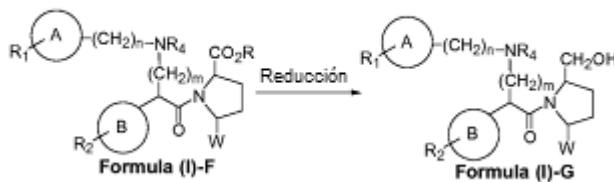
Las condiciones de reacción ácidas anteriormente mencionadas también facilitan la conversión del grupo carboxilo de F1 en su éster correspondiente de fórmula F2. Pueden sintetizarse productos intermedios de ácido carboxílico de fórmula F3 que son útiles para la preparación de ciertos compuestos de fórmula (I) según los métodos ilustrados en el presente documento. En particular, el Esquema A describe la preparación de compuestos de fórmula F3 en la que m es 0 y n es 0 o 1. Además, los compuestos de fórmula F3 en la que m es 1 y n es 0 pueden prepararse según métodos conocidos que incluyen aquellos descritos en la bibliografía científica (por ejemplo, Bioorg Med Chem Lett, 2001, 11, 2691). La amina de fórmula F2 puede acoplarse con un compuesto de fórmula F3 usando los reactivos y métodos enseñados en el presente documento para proporcionar un compuesto de fórmula (I)-F.

El Esquema G ilustra una vía para la síntesis de compuestos de fórmula (I)-G en la que L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, Z es NR₄ y, específicamente, Q es q-1, X es un enlace directo y V es hidroximetilo.

60

65

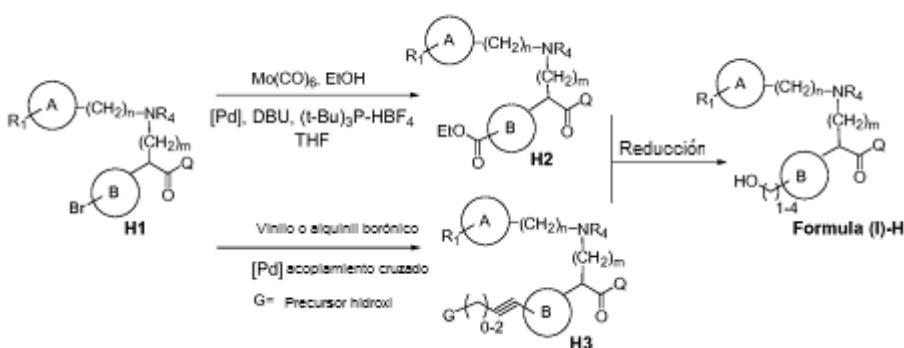
Esquema G



10 El éster de un compuesto de fórmula (I)-F puede convertirse en el alcohol primario correspondiente de fórmula (I)-G por la acción de un agente reductor tal como un borohidruro de litio, borohidruro de sodio, DIBAL, o similares.

15 El Esquema H ilustra una vía para la síntesis de compuestos de fórmula (I)-H en la que L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, Z es NR_4 , y específicamente, R_2 es hidroxialquilo (C_{1-4}).

Esquema H

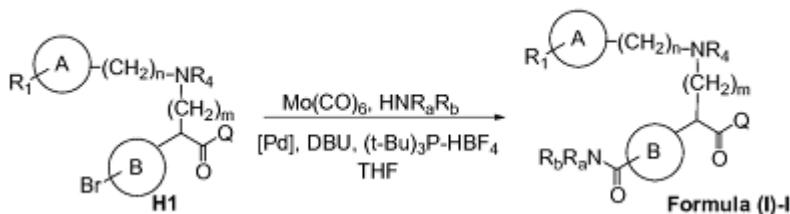


35 Puede prepararse un compuesto de fórmula H1 (en la que R_2 es bromo) usando reactivos apropiados y los métodos enseñados en el presente documento. La alcoxi-carbonilación de un compuesto de fórmula H1 puede lograrse usando una fuente de paladio, que incluye trans-di-*m*-acetatobisis[2-(di-*o*-tolilfosfino)bencíl]di-paladio (II), una fuente de monóxido de carbono, una trialquilfosfina y un disolvente alcohólico adecuado (alquil C₁₋₆-OH), tal como, etanol, en un reactor de microondas para proporcionar un compuesto de fórmula H2. La reducción del éster de un compuesto de fórmula H2 a un alcohol primario usando una fuente de hidruro que incluye un borohidruro de litio, borohidruro de sodio, DIBAL, o similares, proporciona un compuesto sustituido con hidroximetilo de fórmula (I)-H.

40 Pueden prepararse productos intermedios útiles de fórmula H3 por una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de un ácido vinilo y alquinil-borónico apropiado con un compuesto de fórmula H1. El ácido borónico necesitaría un alcohol o sustituto de alcohol protegido terminal (definido en el presente documento como G) que pudiera convertirse en un grupo hidroxi posterior a la reacción de acoplamiento cruzado. La conversión del sustituyente G en un hidroxialquilo (C₂₋₄) puede lograrse por métodos sintéticos convencionales: por ejemplo, un alcohol protegido puede desprotegerse en condiciones ácidas; o, cuando G es un sustituto de alcohol, tal como un éster, o ácido carboxílico, el tratamiento con reactivos de reducción convencionales proporcionaría el alcohol así deseado. La reducción final del grupo vinilo o alquinilo en presencia de una fuente de hidruro convencional proporciona compuestos de fórmula (I)-H en la que R_2 es hidroxialquilo (C₂₋₄). Un experto en la materia reconocerá que el orden en el que las etapas químicas se realiza puede ser dependiente de las propiedades de G. Por ejemplo, en ciertas condiciones puede ser beneficioso realizar la reducción del grupo vinilo o alquinilo antes de generar el grupo hidroxi de fórmula (I)-H.

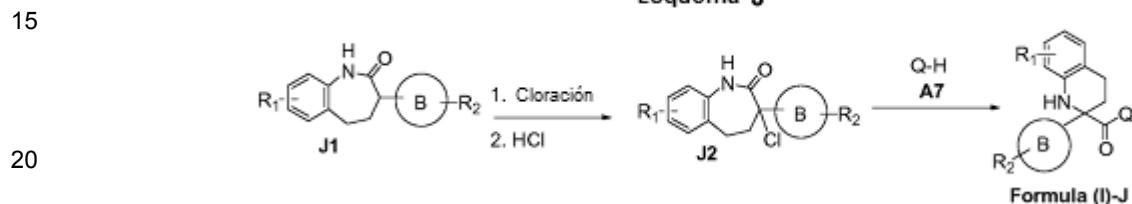
55 El Esquema I ilustra una vía para la síntesis de compuestos de fórmula (I)-I en la que L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, Z es NR_4 , y específicamente, R_2 es alquil C₁₋₄-aminocarbonilo o dialquil (C₁₋₄)-aminocarbonilo.

Esquema I



- Un compuesto de fórmula **H1** puede tratarse con una amina apropiadamente sustituida de fórmula HNR_aR_b (en la que R_a es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y R_b es alquilo C_{1-4}) en presencia de una fuente de paladio tal como *trans*-di-*m*-acetatobis[2-(di-o-tolilfosfino)bencil]di-paladio (**II**), una fuente de monóxido de carbono y una trialquilfosfina en un reactor de microondas para proporcionar una amida de fórmula **(I)-I**. Alternativamente, puede instalarse una amida mediante un anillo B sustituido con carboxi. La conversión de la función carboxi en una amida de R_2 puede llevarse a cabo usando agentes de acoplamiento de péptido y una amina; o, la función carboxi puede convertirse en su cloruro de ácido correspondiente usando agentes de cloración convencionales, seguido de la adición de una amina dando la amida deseada.
- El Esquema J ilustra una vía para la síntesis de compuestos de fórmula **(I)-J** en la que A es fenilo, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n$, Z es NR_4 , m y n son 0, R_4 es H, y R_1 y R_3 se toman conjuntamente para formar un tetrahidroquinolinilo.

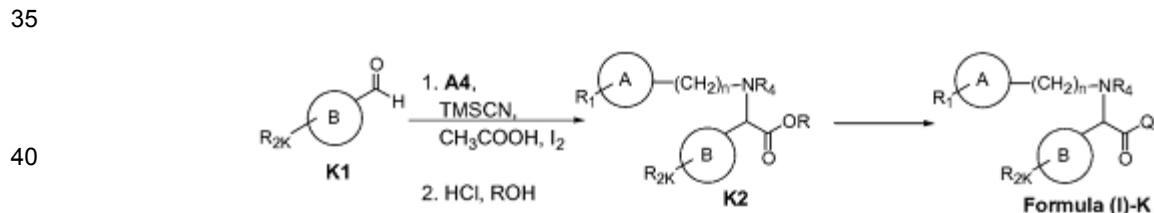
Esquema J



Puede prepararse un compuesto de fórmula **J1** por una adaptación de los procedimientos descritos en referencia bibliográfica: Hino et al., *J. Med. Chem.* 1988, 31, 107. La cloración de un compuesto de fórmula **J1** puede llevarse a cabo por la acción de un agente de cloración que incluye pentacloruro de fósforo, *N*-clorosuccinimida, y similares, seguido de tratamiento con HCl concentrado para proporcionar un compuesto de fórmula **J2**. Un compuesto de fórmula **J2** puede tratarse con una amina ($\text{X}=\text{enlace directo}$) o hidracina ($\text{X}=\text{NH}$) de fórmula **A7**, que tras la transposición, proporciona un espiro-compuesto de fórmula **(I)-J**.

El Esquema K ilustra una vía para la síntesis de compuestos de fórmula **(I)-K** en la que L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n$, Z es NR_4 , y específicamente, R_{2K} es un sustituyente R_2 distinto de ciano, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, o carboxi.

Esquema K

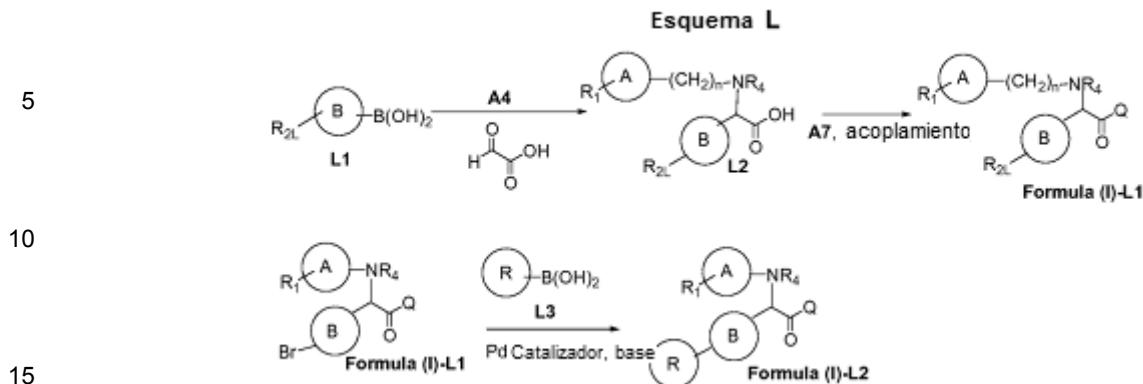


Un compuesto de fórmula **K1** está tanto comercialmente disponible como puede prepararse por métodos conocidos que incluyen aquellos descritos en la bibliografía científica. Un compuesto de fórmula **K1** puede tratarse con un compuesto de fórmula **A4** en presencia de cianuro de trimetilsilicio y yodo para instalar el anillo A y el conector L. El posterior tratamiento con un alcohol adecuado (ROH , en el que R es alquilo C_{1-4}) en HCl concentrado proporciona un compuesto de fórmula **K2**. Un compuesto de fórmula **K2** puede saponificarse y posteriormente acoplarse con un compuesto de fórmula **A7** como se enseña en el Esquema A proporcionando un compuesto de fórmula **(I)-K**.

El Esquema L ilustra una vía para la síntesis de compuestos de fórmula **(I)-L** en la que L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n$, Z es NR_4 , y m es 0. El anillo B es fenilo, benzotiofenilo o dihidrobenzofuranilo, y R_{2L} es un sustituyente R_2 distinto de 4-alcoxcarbonilo, 4-ciano y 4-trifluorometilo.

El Esquema M ilustra una vía para la síntesis de compuestos de fórmula **(I)-M** en la que L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n$, Z es NR_4 , y m es 0. El anillo B es fenilo, benzotiofenilo o dihidrobenzofuranilo, y R_{2M} es un sustituyente R_2 distinto de 4-alcoxcarbonilo, 4-ciano y 4-trifluorometilo.

El Esquema N ilustra una vía para la síntesis de compuestos de fórmula **(I)-N** en la que L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n$, Z es NR_4 , y m es 0. El anillo B es fenilo, benzotiofenilo o dihidrobenzofuranilo, y R_{2N} es un sustituyente R_2 distinto de 4-alcoxcarbonilo, 4-ciano y 4-trifluorometilo.



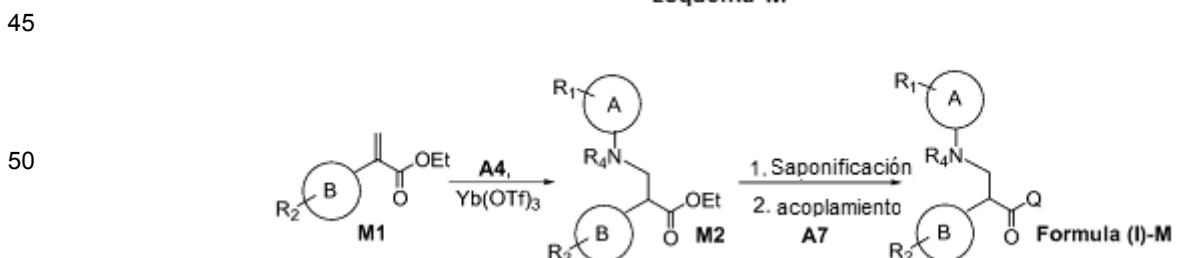
Un compuesto de fórmula **L1** está tanto comercialmente disponible como puede prepararse por métodos conocidos que incluyen aquellos descritos en la bibliografía científica. Un compuesto de fórmula **L1** puede convertirse en un compuesto de fórmula **L2** por la acción de un compuesto de fórmula **A4** en presencia de ácido glicoxálico monohidratado. Un compuesto de fórmula **L2** puede acoplarse con un compuesto de fórmula **A7** como se describe en el presente documento dando un compuesto de fórmula **(I)-L1**.

Además, cuando R_{2L} es bromo como se muestra en un compuesto de fórmula **(I)-L1**, el grupo bromo puede participar en una reacción de acoplamiento cruzado con paladio con un ácido borónico de fórmula **L3**, en presencia de un catalizador de paladio, carbonato de potasio, y en disolvente alcohólico para proporcionar un compuesto de fórmula **(I)-L2**.

30 El anillo R de **L3** también puede llevar un sustituyente seleccionado de carboxi o tetrazolilo. La preparación de compuestos en los que el anillo R está sustituido requeriría que R de fórmula **L3** fuera un anillo de fenilo sustituido con un grupo carboxi protegido, un precursor de carboxi, o un precursor de tetrazolilo. Los precursores de carboxi y de tetrazolilo son aquellos que son fácilmente convertibles en el sustituyente deseado, que incluyen un bromuro, alcoxi C₁₋₃-carbonilo, y ciano. Por ejemplo, un sustituyente de bromuro puede carbonilarse en el alcoxi y posteriormente hidrolizarse para formar una función carboxi; alternativamente, un grupo alcoxi C₁₋₃-carbonilo o ciano puede hidrolizarse en presencia de hidróxido de metal alcalino para producir el sustituyente de fenilo anteriormente mencionado sustituido con carboxi de R_{2L}. Una funcionalidad ciano puede también servir de precursor de tetrazolilo. En este caso, la reacción del compuesto sustituido con ciano de fórmula **(I)-L2** con trimetilsililazida en presencia de óxido de tributilestaño proporciona un anillo R sustituido con tetrazolilo.

40 El Esquema M ilustra una vía para la síntesis de compuestos de fórmula (I)-M en la que L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, Z es NR₄, y específicamente, m es 1, y por tanto, por definición, n es 0.

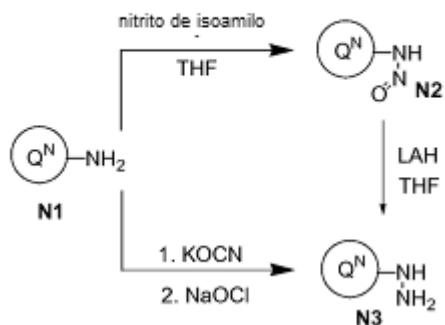
Esquema M



55 Un compuesto de fórmula **M1** está tanto comercialmente disponible como puede prepararse por métodos conocidos que incluyen aquellos descritos en la bibliografía científica. Un compuesto de fórmula **M1** puede convertirse en un compuesto de fórmula **M2** por la acción de una anilina de fórmula **A4** en presencia de catalizador $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. Un compuesto de fórmula **M2** puede saponificarse y posteriormente acoplarse con un compuesto de fórmula **A7** como se describe en el presente documento dando un compuesto de fórmula **(I)-M**.
60

El Esquema N ilustra una vía para la preparación de ciertos productos intermedios Q de fórmula **N3** en la que, específicamente X es NH.

Esquema N

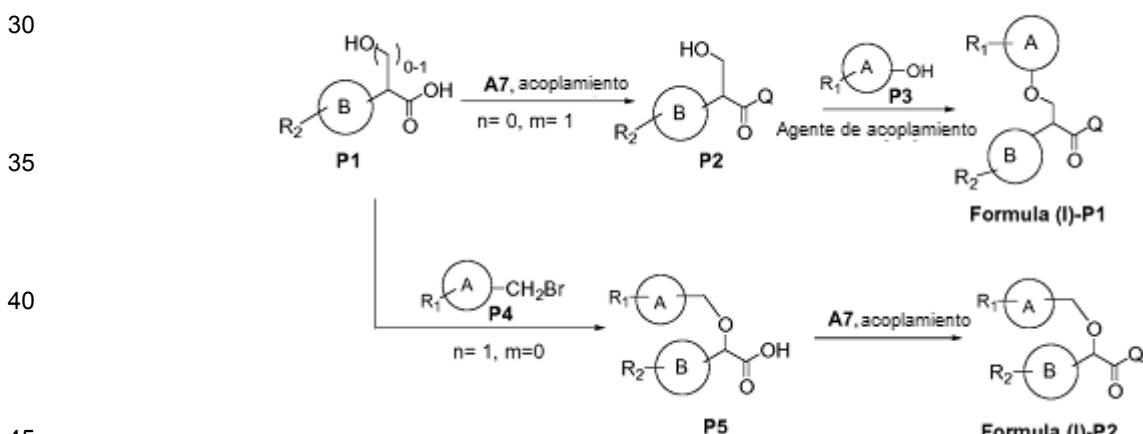


15 Un compuesto de fórmula **N1** de fórmula **Q-X-H** (en la que **Q^N** es la porción heterocíclica de **Q**) está tanto comercialmente disponible como puede prepararse por métodos conocidos que incluyen aquellos descritos en la bibliografía científica. Un compuesto de fórmula **N1** puede tratarse con nitrito de isoamilo en un disolvente aprótico para proporcionar un compuesto sustituido con nitroso de fórmula **N2**, que puede entonces reducirse en presencia de una fuente de hidruro, tal como hidruro de litio y aluminio, para proporcionar una hidracina de fórmula **N3** que puede usarse en reacciones de acoplamiento como se describe para los compuestos de fórmula **A7**.

20 Una vía de síntesis alternativa implica tratar un compuesto de fórmula **N1** con isocianato de potasio para formar el producto intermedio de urea correspondiente que, tras el tratamiento con hipoclorito de sodio o de potasio, se convierte en un compuesto de fórmula **N3**.

25 El Esquema P ilustra una vía para la preparación de compuestos de fórmula **(I)-P** en la que **L** es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$ y específicamente, **A** es fenilo, y **Z** es O.

Esquema P

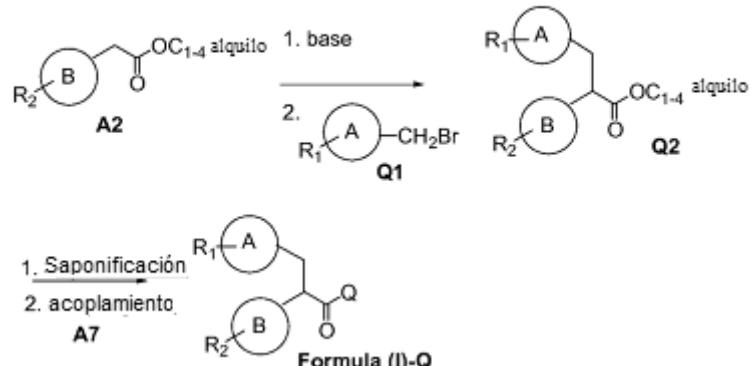


30 Un compuesto de fórmula **P1** está tanto comercialmente disponible como puede prepararse por métodos conocidos que incluyen aquellos descritos en la bibliografía científica. Un compuesto de fórmula **P1** puede convertirse en un compuesto de fórmula **P2** mediante una reacción de acoplamiento entre el grupo carboxi de **P1** y el grupo amino de un compuesto de fórmula **A7** usando condiciones de acoplamiento apropiadas como se describen en el presente documento. La función hidroxi de un compuesto de fórmula **P2** puede acoplarse con un compuesto de fórmula **P3** bajo condiciones de acoplamiento de Mitsunobu convencionales para proporcionar un compuesto de fórmula **(I)-P1**, en la que **n** es 0. Los compuestos de fórmula **P3** están tanto comercialmente disponibles como pueden prepararse por métodos conocidos que incluyen aquellos descritos en la bibliografía científica.

35 40 45 50 55 60 Los compuestos de fórmula **(I)-P2** en la que **n** es 1 pueden prepararse por la alquilación de un compuesto de fórmula **P1** (en la que **m=0** por definición) con un compuesto de fórmula **P4** proporcionando un compuesto de fórmula **P5**. El posterior acoplamiento con un compuesto de fórmula **A7** en las condiciones descritas en el presente documento proporciona un compuesto de fórmula **(I)-P2**.

El Esquema Q ilustra una vía para la síntesis de compuestos de fórmula **(I)-Q** en la que **L** es $-CH_2-$.

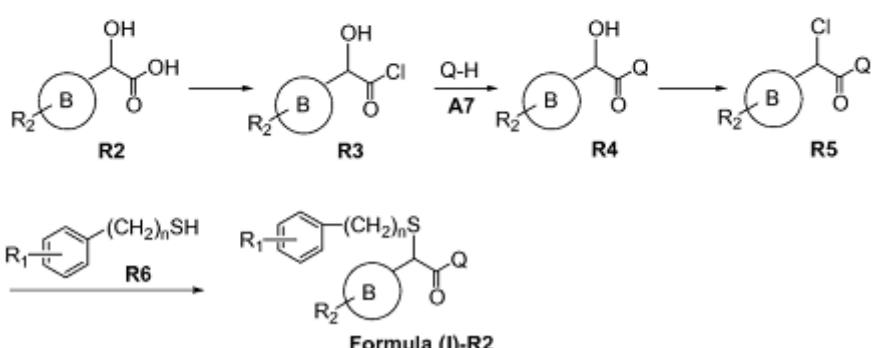
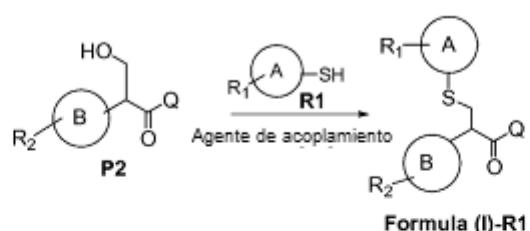
Esquema Q



Un compuesto de fórmula **A2** puede desprotegerse con una base orgánica tal como diisopropilamida de litio (**LDA**) y alquilarse con un compuesto de fórmula **Q1**. Los compuestos de fórmula **Q1** están tanto comercialmente disponibles como pueden prepararse por métodos conocidos que incluyen aquellos descritos en la bibliografía científica. El éster de fórmula **Q2** puede saponificarse y posteriormente acoplarse con un compuesto de fórmula **A7** como se describe en el presente documento dando un compuesto de fórmula **(I)-Q**. Un experto en la materia reconocerá que los compuestos de fórmula **(I)-Q** pueden prepararse similarmente alterando la secuencia sintética de forma que la reacción de acoplamiento se realice antes de la instalación del anillo A.

El Esquema R ilustra una vía para la preparación de compuestos de fórmula (I)-R en la que L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, y específicamente, A es un fenilo sustituido con R_1 , y Z es S.

Esquema R



55 Pueden prepararse compuestos de la presente invención en la que m es 1 y n es 0 a partir de un compuesto de fórmula **P2** en la que m es 1. Un compuesto de fórmula **P2** puede acoplarse con un compuesto de fórmula **R1** bajo condiciones de acoplamiento de Mitsunobu convencionales proporcionando un compuesto de fórmula **(I)-R1**, en la que n es 0. Los compuestos de fórmula **R1** están tanto comercialmente disponibles como pueden prepararse por métodos conocidos que incluyen aquellos descritos en la bibliografía científica.

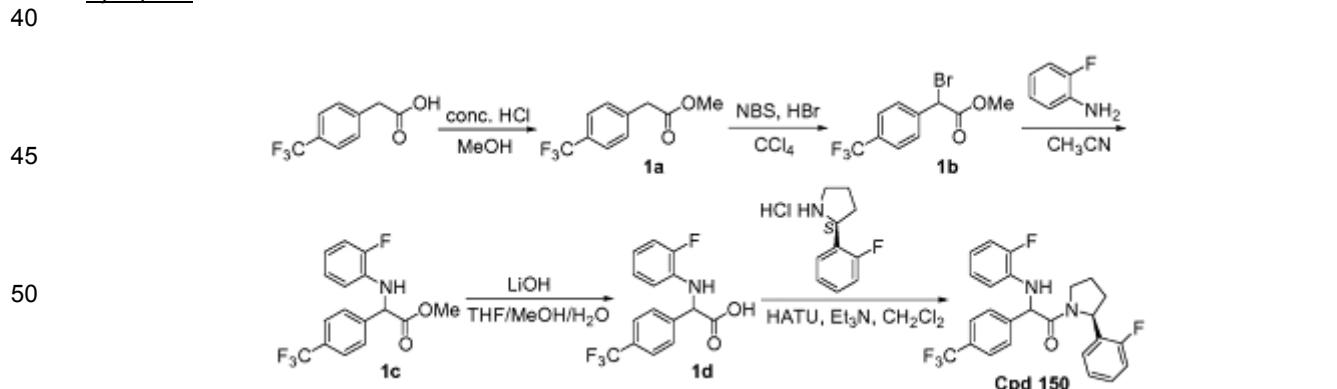
60 Además, el Esquema R ilustra la preparación de compuestos de fórmula **(I)-R2** en la que m es 0 y n es 1. Los
compuestos de fórmula **R2** están tanto comercialmente disponibles como se sintetizan fácilmente por métodos
conocidos que incluyen aquellos descritos en la bibliografía científica. Un compuesto de fórmula **R2** puede
convertirse en su cloruro de ácido correspondiente por la acción de un agente de cloración tal como cloruro de
65 tionilo, cloruro de oxalilo, o similares. El posterior tratamiento del cloruro de ácido de fórmula **R3** con un compuesto
de fórmula **A7** puede proporcionar un compuesto de fórmula **R4**. La conversión en un compuesto de fórmula **(I)-R2**

puede llevarse a cabo tratando la funcionalidad alcohol de un compuesto de fórmula **R4** con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo y similares, proporcionando un compuesto de fórmula **R5**, seguido de desplazamiento nucleófilo del cloruro con un compuesto de fórmula **R6**.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) que son quirales pueden separarse en sus enantiómeros por cromatografía sobre una fase estacionaria quiral. Alternativamente, compuestos básicos o ácidos y productos intermedios para los compuestos de la presente invención pueden convertirse en sales diaestereoméricas por mezcla con un ácido o base quiral, respectivamente, y resolverse en sus enantiómeros mediante cristalización fraccionada.
- 10 Generalmente, se prefiere que el producto respectivo de cada etapa de proceso se separe de los otros componentes de la mezcla de reacción y se someta a purificación antes de su uso como un material de partida en una etapa posterior. Las técnicas de separación normalmente incluyen evaporación, extracción, precipitación y filtración. Las técnicas de purificación normalmente incluyen cromatografía en columna (Still, W. C. et al., J. Org. Chem. 1978, 43, 2921), cromatografía en capa fina, cristalización y destilación. Las estructuras de los productos finales, productos intermedios y materiales de partida se confirman por métodos espectroscópicos, espectrométricos y analíticos que incluyen resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas (EM) y cromatografía de líquidos (HPLC). En las descripciones para la preparación de compuestos de la presente invención, éter etílico, tetrahidrofurano y dioxano son ejemplos comunes de un disolvente etéreo; benceno, tolueno, hexanos y heptanos son disolventes de hidrocarburo típicos y diclorometano y dicloroetano son disolventes de hidrocarburo halogenado representativos. En aquellos casos en los que el producto se aísle como la sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse por técnicas conocidas para aquellos expertos en la materia. En aquellos casos en los que el producto se aísle como una sal de adición de ácido, la sal puede contener uno o más equivalentes del ácido. Los enantiómeros de los compuestos de la presente invención pueden separarse usando HPLC quiral.
- 15
- 20
- 25 EJEMPLOS ESPECÍFICOS

Se compraron reactivos de fuentes comerciales. Se realizaron microanálisis en Quantitative Technologies, Inc., Whitehouse, New Jersey, y se expresan en porcentaje en peso de cada elemento por peso molecular total. Se midieron los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) para átomos de hidrógeno en el disolvente indicado con (TMS) como patrón interno en un espectrómetro Bruker Avance o Varian (300 o 400, o 500 MHz). Los valores se expresan en partes por millón a campo bajo de TMS. Los espectros de masas (EM) se determinaron en un espectrómetro Agilent como (*m/z*) ($M+H^+$) usando una técnica de electropulverización. Se obtuvieron rotaciones ópticas en un polarímetro Perkin-Elmer usando la línea de D de sodio como la longitud de onda de luz. A menos que se indique lo contrario, los materiales usados en los ejemplos se obtuvieron de proveedores comerciales fácilmente disponibles o se sintetizaron por métodos convencionales conocidos para un experto en la materia de la síntesis química. Los grupos de sustituyentes, que varían entre ejemplos, son hidrógeno, a menos que se indique lo contrario. Donde las reacciones se llevaron a cabo en un reactor de microondas, se usó un Biotage Initiator™.

Ejemplo 1



Compuesto **1b** (6,0 g, 20,2 mmoles) y 2-fluoroanilina (4,9 ml) en CH₃CN (50 ml) se calentó a refluo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con HCl ac. al 10 % y NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, 10 % de EtOAc/heptano) dio el Compuesto **1c** (5,6 g, 85 %) como un aceite amarillo.

5 D. **Ácido (2-fluoro-fenilamino)-(4-trifluorometil-fenil)-acético.** Al Compuesto **1c** (2,0 g, 6,11 mmoles) en THF (25 ml)/MeOH (25 ml)/H₂O (25 ml) a temperatura ambiente se añadió LiOH·H₂O (0,77 g, 18,3 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se acidificó usando HCl ac. al 10 % a pH = 4. La mezcla se concentró para eliminar la mayoría del disolvente orgánico. El residuo se extrajo con CH₂Cl₂. La disolución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró dando el Compuesto **1d** (1,9 g, 99 %) como un sólido amarillo.

10 E. **2-(2-Fluoro-fenilamino)-1-[(2S)-2-(2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-etanona.** Una mezcla del Compuesto **1d** (2,0 g, 6,39 mmoles), sal de HCl de (S)-2-(2-fluorofenil)pirrolidina (1,3 g, 6,47 mmoles), Et₃N (5,3 ml) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 2,43 g, 6,39 mmoles) en CH₂Cl₂ (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con HCl ac. al 10 % y NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación del producto en bruto con cromatografía en columna (gel de sílice, 20 % de acetato de etilo / hexano) dio el Compuesto **150** (2,17 g, 74 %). EM 461 (M+1)⁺.

15 20 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 1 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención.

	Cpd	MS (M+1)⁺	Cpd	MS (M+1)⁺
25	27	411.1	137	439
	52	415.2	138	451
	53	414.3	139	421
30	57	443	140	393
	58	416	141	411
	61	459.1	142	409
35	62	434	143	461
	64	415	144	445
	65	429	145	457
40	66	421	146	427
	67	469	147	399
	68	477	148	473
	69	443	153	461
45	70	435	155	477
	71	407	156	427
	72	387	167	457
50	73	359	168	427

55

60

65

ES 2 612 731 T3

(continua)

	Cpd	MS (M+1) ⁺	Cpd	MS (M+1) ⁺
5	74	477	169	399
	77	415	170	445
	78	477	171	461
	79	473	172	457
	81	473	173	427
	84	425	174	399
10	85	421	175	483
	86	391	176	483
	87	363	178	486
	88	377	180	471
	89	487	181	489
	90	483	186	461
15	91	453	197	444
	92	425	198	477
	93	439	202	444
	94	439	203	444
	95	439	220	501
	96	469	221	501
20	97	459	227	451
	98	455	228	469
	99	397	229	429
	110	443	230	423
	111	439	231	457
	112	409	232	475
25	113	381	257	486
	114	399	259	444
	115	427	266	458
	116	443	270	428
	117	427	271	496
	118	439	272	452
30	119	409	273	470
	120	381	275	452
	121	399	290	424
	122	461	291	465
	123	445	292	483
	124	457	305	458
35	125	427	316	500
	126	399	317	500
40				
45				
50				
55				

60

65

(continua)

Cpd	MS (M+1) ⁺	Cpd	MS (M+1) ⁺
127	417	336	466
128	443	344	522
129	443	347	501
130	461	348	486
131	461	362	425
132	461	363	437
135	461	364	395
136	455	365	439
		366	413

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Comp. 3: EM (M+1)⁺ 443,3; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,48 - 1,19 (m, 1 H) 1,20 - 1,29 (m, 9 H) 1,30 - 2,03 (m, 3 H) 2,85 - 3,47 (m, 2 H) 3,95 - 4,40 (m, 2 H) 5,60 - 5,68 (m, 1 H) 6,53 - 6,65 (m, 1 H) 6,80 (t, J=7,06 Hz, 2 H) 7,00 - 7,54 (m, 11 H).

Comp. 4: EM (M+1)⁺ 444,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,27 (s, 9 H) 1,44 - 2,58 (m, 4 H) 3,16 (t, J=13,00 Hz, 1 H) 3,30 - 3,69 (m, 1 H) 3,70 - 4,01 (m, 1 H) 4,46 - 4,72 (m, 1 H) 5,28 - 5,58 (m, 1 H) 6,19 - 6,69 (m, 6 H) 6,70 - 7,03 (m, 2 H) 7,04 - 7,25 (m, 4 H) 7,28 - 7,51 (m, 3 H) 7,55 - 7,83 (m, 1 H) 8,01 - 8,78 (m, 3 H).

Comp. 5: EM (M+1)⁺ 414,0; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,25 - 1,34 (m, 9 H) 1,69 - 2,53 (m, 4 H) 3,39 - 4,04 (m, 2 H) 5,15 - 5,38 (m, 2 H) 6,62 - 7,08 (m, 8 H) 7,14 (t, J=7,91 Hz, 2 H) 7,19 - 7,25 (m, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,38 (t, J=8,85 Hz, 2 H) 7,53 - 7,73 (m, 1 H) 8,05 - 8,83 (m, 2 H).

Comp. 6: EM (M+1)⁺ 460,8; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,19 - 1,34 (m, 9 H) 1,42 - 2,12 (m, 2 H) 2,34 - 2,97 (m, 3 H) 3,03 - 3,44 (m, 2 H) 3,44 - 3,89 (m, 2 H) 5,13 - 5,34 (m, 1 H) 6,73 - 7,13 (m, 4 H) 7,15 - 7,42 (m, 9 H).

Comp. 11: EM (M+1)⁺ 426,9; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 - 2,44 (m, 15 H) 2,54 (s, 0 H) 3,97 - 4,47 (m, 1 H) 5,43 - 5,82 (m, 2 H) 6,52 - 7,56 (m, 14 H).

Comp. 12: EM (M+1)⁺ 413,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 - 1,37 (m, 9 H) 1,47 - 2,34 (m, 4 H) 3,29 - 4,25 (m, 2 H) 4,67 - 5,51 (m, 2 H) 6,02 - 6,88 (m, 4 H) 6,93 - 7,52 (m, 10 H).

Comp. 13: EM (M+1)⁺ 413,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 - 1,33 (m, 9 H) 1,73 - 2,39 (m, 2 H) 3,07 - 3,52 (m, 3 H) 3,60 - 4,42 (m, 2 H) 5,27 - 5,43 (m, 1 H) 6,49 - 6,62 (m, 1 H) 6,74 (dd, J=7,91, 3,39 Hz, 2 H) 6,97 - 7,52 (m, 11 H).

Comp. 14: EM (M+1)⁺ 441,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 - 1,88 (m, 15 H) 2,20 - 3,33 (m, 3 H) 3,85 - 5,60 (m, 3 H) 6,12 - 7,46 (m, 14 H).

Comp. 15: EM (M+1)⁺ 384,9; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 (s, 9 H) 2,98 - 3,31 (m, 2 H) 3,86 (d, J=7,54 Hz, 1 H) 4,44 - 4,64 (m, 1 H) 5,48 (s, 1 H) 6,56 (t, J=7,16 Hz, 1 H) 6,76 (d, J=8,29 Hz, 2 H) 6,96 - 7,10 (m, 3 H) 7,15 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=7,16 Hz, 1 H) 7,36 - 7,45 (m, 2 H) 7,49 (d, 2 H) 8,10 (d, J=7,91 Hz, 1 H).

Comp. 16: EM (M+1)⁺ 459,8; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,68 - 2,51 (m, 4 H) 3,25 - 4,13 (m, 2 H) 4,68 - 5,39 (m, 1 H) 5,40 - 5,68 (m, 1 H) 6,09 - 7,25 (m, 11 H) 7,27 - 7,68 (m, 4 H).

Comp. 17: EM (M+1)⁺ 425,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 - 1,95 (m, 3 H) 2,06 - 2,41 (m, 1 H) 3,50 - 3,66 (m, 1 H) 4,95 - 5,10 (m, 1 H) 5,55 - 5,88 (m, 1 H) 6,28 - 6,63 (m, 1 H) 6,63 - 6,91 (m, 3 H) 6,97 - 7,22 (m, 5 H) 7,24 - 7,43 (m, 2 H) 7,62 - 7,87 (m, 4 H).

Comp. 18: EM (M+1)⁺ 441,1; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 - 2,45 (m, 17 H) 2,59 - 3,44 (m, 1 H) 3,91 - 4,39 (m, 1 H) 4,74 - 5,73 (m, 2 H) 6,19 - 7,55 (m, 14 H).

Comp. 19: EM (M+1)⁺ 426,1; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,64 - 2,43 (m, 4 H) 3,42 - 4,26 (m, 2 H) 5,05 - 5,19 (m, 1 H) 5,57 - 5,84 (m, 1 H) 6,12 - 7,81 (m, 11 H) 8,14 - 8,78 (m, 2 H).

Comp. 20: EM (M+1)⁺ 443,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 - 2,37 (m, 4 H) 3,38 - 4,25 (m, 2 H) 4,89 - 5,72 (m, 2 H) 6,15 - 7,81 (m, 13 H).

Comp. 24: EM (M+1)⁺ 431,1; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,78 - 2,29 (m, 4 H) 3,29 - 4,14 (m, 2 H) 5,18 - 5,76 (m, 2 H) 6,23 - 7,79 (m, 12 H).

Comp. 28: EM (M+1)⁺ 426,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,58 - 2,45 (m, 4 H) 3,45 - 3,71 (m, 1 H) 4,01 - 4,25 (m, 1 H) 5,06 - 5,18 (m, 1 H) 5,66 (s, 1 H) 6,48 - 6,88 (m, 3 H) 6,96 - 7,13 (m, 2 H) 7,22 - 7,39 (m, 1 H) 7,60 - 7,80 (m, 5 H) 8,42 - 8,77 (m, 2 H).

Comp. 29: EM (M+1)⁺ 505,0; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,51 - 2,42 (m, 4 H) 3,37 - 4,76 (m, 2 H) 5,06 - 5,29 (m, 1 H) 5,53 - 6,17 (m, 1 H) 6,27 - 7,81 (m, 13 H).

Comp. 32: EM (M+1)⁺ 439,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 - 2,43 (m, 7 H) 3,36 - 4,29 (m, 2 H) 4,68 - 5,70 (m, 2 H) 6,05 - 7,83 (m, 13 H).

Comp. 43: EM (M+1)⁺ 455,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43 - 2,42 (m, 4 H) 3,33 - 4,23 (m, 5 H) 4,76 - 5,29 (m, 1 H) 5,50 - 5,68 (m, 1 H) 6,09 - 6,60 (m, 2 H) 6,67 - 7,40 (m, 8 H) 7,54 - 7,82 (m, 3 H).

Comp. 44: EM (M+1)⁺ 439,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,56 - 2,45 (m, 6 H) 2,58 - 3,04 (m, 1 H) 4,03 - 4,48 (m, 1 H) 5,55 - 6,03 (m, 2 H) 6,55 (t, J=7,16 Hz, 1 H) 6,65 - 6,89 (m, 3 H) 6,93 - 7,68 (m, 7 H) 7,70 - 7,88 (m, 3 H).

Comp. 60: EM (M+1)⁺ 459,2; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,69 - 2,09 (m, 3 H) 2,28 - 4,12 (m, 1 H) 4,65 - 5,22 (m, 1 H) 5,31 - 5,67 (m, 4 H) 6,06 - 6,41 (m, 1 H) 6,61 - 7,24 (m, 8 H) 7,28 - 7,69 (m, 4 H).

Los siguientes compuestos se prepararon por los métodos descritos en el Ejemplo 1 como mezclas racémicas que se separaron adicionalmente en sus diaestereómeros correspondientes o estereoisómeros individuales usando métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia.

- 10 **Comp. 1 y 2:** Se separaron sobre C-18, usando CH₃CN-H₂O con 0,1 % de TFA como eluyente. **Comp. 1:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 446,9; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,09 - 1,34 (m, 9 H) 1,66 - 2,48 (m, 4 H) 3,30 - 4,08 (m, 2 H) 4,09 - 4,42 (m, 3 H) 5,08 - 5,68 (m, 2 H) 6,32 - 6,90 (m, 5 H) 6,92 - 7,24 (m, 5 H) 7,27 - 7,37 (m, 3 H).
- 15 **Comp. 2:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 446,9; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31 (d, J=5,27 Hz, 9 H) 1,68 - 2,42 (m, 4 H) 3,45 - 3,98 (m, 2 H) 5,36 (s, 1 H) 5,47 (dd, J=7,91, 2,26 Hz, 1 H) 6,13 - 7,25 (m, 8 H) 7,27 - 7,48 (m, 5 H).
- 20 **Comp. 367 y 7:** Se separaron sobre C-18, usando CH₃CN-H₂O con 0,1 % de TFA como eluyente. **Comp. 367:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 446,9; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,16 - 1,30 (m, 9 H) 1,68 - 2,49 (m, 4 H) 3,28 - 3,68 (m, 1 H) 3,69 - 4,04 (m, 1 H) 5,00 - 5,52 (m, 2 H) 6,59 - 7,07 (m, 7 H) 7,14 (q, J=7,79 Hz, 2 H) 7,21 - 7,25 (m, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H).
- 25 **Comp. 7:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 446,9; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,28 - 1,34 (m, 9 H) 1,63 - 2,36 (m, 4 H) 3,35 - 3,91 (m, 2 H) 4,63 - 4,75 (m, 1 H) 5,15 - 5,36 (m, 1 H) 6,49 - 6,67 (m, 2 H) 6,81 - 6,98 (m, 2 H) 7,01 - 7,25 (m, 6 H) 7,26 - 7,41 (m, 3 H).
- 30 **Comp. 8 y 9:** Se separaron sobre C-18, usando CH₃CN-H₂O con 0,1 % de TFA como eluyente. **Comp. 8:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 446,9; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,11 - 1,30 (m, 9 H) 1,71 - 2,48 (m, 4 H) 3,30 - 4,03 (m, 2 H) 5,01 - 5,49 (m, 5 H) 6,66 - 6,81 (m, 2 H) 6,82 - 7,06 (m, 5 H) 7,09 - 7,24 (m, 3 H) 7,26 - 7,35 (m, 3 H). **Comp. 9:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 446,9; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,27 - 1,34 (m, 9 H) 1,68 - 2,35 (m, 4 H) 3,39 - 3,93 (m, 2 H) 4,14 (s a, 6 H) 4,66 - 5,36 (m, 2 H) 6,43 - 7,25 (m, 9 H) 7,26 - 7,45 (m, 4 H).
- 35 **Comp. 10 y 368:** Se separaron sobre C-18, usando CH₃CN-H₂O con 0,1 % de TFA como eluyente. **Comp. 368:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 442,0; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 (s, 9 H) 1,58 - 2,07 (m, 4 H) 2,84 (dd, J=13,19, 9,80 Hz, 1 H) 3,20 (d, J=7,54 Hz, 1 H) 3,39 (dd, J=13,19, 3,39 Hz, 1 H) 3,92 (t, J=8,67 Hz, 1 H) 4,04 - 4,16 (m, 1 H) 5,30 (s, 1 H) 6,53 (q, J=7,16 Hz, 2 H) 6,74 (dd, J=7,91, 2,64 Hz, 4 H) 6,94 - 7,11 (m, 4 H) 7,32 - 7,49 (m, 4 H).
- 40 **Comp. 10:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 441,9; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 - 1,27 (m, 9 H) 1,75 - 1,96 (m, 4 H) 2,68 (dd, J=13,19, 9,42 Hz, 1 H) 3,20 - 3,45 (m, 2 H) 3,68 - 3,84 (m, 1 H) 4,20 (d, J=4,90 Hz, 1 H) 5,25 - 5,34 (m, 1 H) 6,47 - 6,66 (m, 3 H) 6,71 (t, J=7,72 Hz, 3 H) 6,93 - 7,15 (m, 4 H) 7,24 - 7,48 (m, 4 H).
- 45 **Comp. 21 y 23:** Se separó una mezcla de estereoisómeros sobre una columna ADH quiral (15 cm) con 100 % de EtOH a 0,7 ml/min como eluyente proporcionando dos conjuntos de picos. El primer conjunto se separó adicionalmente usando una columna ODH quiral (15 cm) con 100 % de EtOH a 0,7 ml/min como eluyente. La elución del primer conjunto de picos produjo los Compuestos 21 y 23; **Comp. 21:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 459,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 - 2,29 (m, 4 H) 3,37 - 4,29 (m, 2 H) 5,16 - 5,71 (m, 2 H) 6,48 - 7,45 (m, 10 H) 7,75 (s, 3 H); [α]_D +166,4 (c=0,007, MeOH). **Comp. 23:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 459,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,38 - 2,44 (m, 4 H) 3,46 - 4,14 (m, 2 H) 4,68 - 5,72 (m, 2 H) 6,08 - 7,88 (m, 13 H); [α]_D +65,4 (c=0,007, MeOH).
- 50 **Comp. 22 y 369:** El segundo conjunto de picos, picos 3 y 4, se separaron adicionalmente sobre una columna ADH quiral (15 cm) con 95 % de heptano/ 5 % de EtOH a 1 ml/min como eluyente proporcionando los Compuestos 22 y 369; **Comp. 369:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 459,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 - 2,43 (m, 4 H) 3,47 - 4,16 (m, 2 H) 4,69 - 5,72 (m, 2 H) 6,06 - 7,86 (m, 13 H); [α]_D -63,4 (c=0,007, MeOH). **Comp. 22:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 459,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 - 2,30 (m, 4 H) 3,36 - 4,30 (m, 2 H) 5,15 - 5,72 (m, 2 H) 6,49 - 7,48 (m, 10 H) 7,75 (s, 3 H); [α]_D -161,4 (c=0,007, MeOH).
- 55 **Comp. 25 y 26:** Se separaron sobre C-18, usando CH₃CN-H₂O con 0,1 % de TFA como eluyente. **Comp. 25:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 464,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,69 - 2,35 (m, 4 H) 3,43 - 4,00 (m, 2 H) 4,98 - 5,45 (m, 2 H) 5,54 - 6,80 (m, 5 H) 6,84 - 7,56 (m, 5 H) 7,66 - 7,83 (m, 4 H). **Comp. 26:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 464,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,82 - 2,41 (m, 4 H) 3,34 - 4,22 (m, 2 H) 5,16 - 5,63 (m, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 6,48 - 7,47 (m, 11 H) 7,70 - 7,84 (m, 3 H) 10,79 - 11,05 (m, 1 H).
- 60 **Comp. 30 y 31:** Se separaron sobre C-18, usando CH₃CN-H₂O con 0,1 % de TFA como eluyente. **Comp. 30:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 493,1; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,51 - 2,32 (m, 4 H) 3,40 - 3,70 (m, 1 H) 3,70 - 4,33 (m, 1 H) 4,99 - 5,69 (m, 2 H) 6,46 - 6,77 (m, 3 H) 6,79 - 7,52 (m, 5 H) 7,54 - 7,80 (m, 5 H). **Comp. 31:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 493,1; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (dd, J=12,62, 6,22 Hz, 1 H) 1,85 - 2,02 (m, 2 H) 2,26 - 2,41 (m, 1 H) 3,64 (dt, J=10,08, 7,02 Hz, 1 H) 4,06 - 4,17 (m, 1 H) 4,80 - 5,65 (m, 2 H) 6,49 - 6,58 (m, 2 H) 6,71 (d, J=7,91 Hz, 2 H)

7,02 (t, $J=7,91$ Hz, 2 H) 7,25 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H) 7,36 (t, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,62 - 7,68 (m, 3 H) 7,71 - 7,76 (m, 2 H).

Comp. 45-48: Se separaron sobre una columna ADH quiral (15 cm) con 100 % de EtOH a 0,7 ml/min como eluyente. **Comp. 45:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 443,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,57 - 2,46 (m, 4 H) 3,34 - 4,27 (m, 2 H) 5,13 - 5,37 (m, 1 H) 5,60 - 5,74 (m, 1 H) 6,47 - 7,39 (m, 10 H) 7,67 - 7,83 (m, 3 H); $[\alpha]_D +159,3$ ($c=0,007$, MeOH). **Comp. 46:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 443,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 - 2,37 (m, 4 H) 3,49 - 3,64 (m, 1 H) 3,68 - 4,11 (m, 1 H) 5,13 - 5,26 (m, 1 H) 5,64 (s, 1 H) 6,36 - 6,48 (m, 1 H) 6,57 (t, $J=7,16$ Hz, 1 H) 6,74 (d, $J=7,91$ Hz, 2 H) 6,84 (t, $J=7,72$ Hz, 1 H) 6,95 - 7,42 (m, 4 H) 7,57 - 7,81 (m, 4 H); $[\alpha]_D +68,8$ ($c=0,007$, MeOH). **Comp. 47:**

Tercer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 443,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,59 - 2,42 (m, 4 H) 3,37 - 4,22 (m, 2 H) 5,15 - 5,36 (m, 1 H) 5,63 - 5,72 (m, 1 H) 6,54 - 7,34 (m, 10 H) 7,71 - 7,79 (m, 3 H); $[\alpha]_D -170,9$ ($c=0,007$, MeOH). **Comp. 48:** Cuarto pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 443,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 - 2,37 (m, 4 H) 3,49 - 4,10 (m, 2 H) 5,12 - 5,26 (m, 1 H) 5,59 - 5,68 (m, 1 H) 6,37 - 6,49 (m, 1 H) 6,57 (t, $J=7,35$ Hz, 1 H) 6,75 (d, $J=7,54$ Hz, 2 H) 6,85 (t, $J=7,54$ Hz, 1 H) 6,97 - 7,42 (m, 4 H) 7,58 - 7,80 (m, 4 H); $[\alpha]_D -71,2$ ($c=0,007$, MeOH).

Comp. 50 y 51: Se separaron sobre C-18, usando CH₃CN-H₂O con 0,1 % de TFA como eluyente. **Comp. 50:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 426,2; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,74 - 2,78 (m, 4 H) 3,27 - 4,38 (m, 2 H) 4,97 - 5,37 (m, 1 H) 5,50 - 5,68 (m, 1 H) 6,46 - 8,68 (m, 13 H). **Comp. 51:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 493,1; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,71 - 2,42 (m, 4 H) 3,44 - 4,15 (m, 2 H) 5,03 - 5,19 (m, 1 H) 5,56 - 5,68 (m, 1 H) 6,08 - 7,55 (m, 7 H) 7,61 - 7,94 (m, 5 H) 8,47 - 8,63 (m, 1 H).

Comp. 54 y 55: Se separaron sobre C-18, usando CH₃CN-H₂O con 0,1 % de TFA como eluyente. **Comp. 54:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 414,3. **Comp. 55:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 414,3.

Comp. 75 y 76: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexano como eluyente; **Comp. 75:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 443,0; **Comp. 76:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 443,0.

Comp. 149 y 151: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 149:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 461. **Comp. 151:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 461; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla de rotómeros: δ ppm 7,50-7,70 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 6,75-7,00/7,30 (m, 3H), 6,45-6,70 (m, 2H), 6,35/5,95 (m, 1 H), 5,40/5,15 (m, 1 H), 5,25/4,8 (s, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 3,45-3,60 (m, 1 H), 2,28 (m, 1 H), 1,75-2,05 (m, 3H).

Comp. 152 y 154: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 152:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 461. **Comp. 154:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 461.

Comp. 157 y 158: Se separaron sobre CHIRALPAK® AD™ usando 5 % de IPA en hexano a 14 ml/min como eluyente. **Comp. 157:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 427. **Comp. 158:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 427; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla de rotómeros: δ ppm 7,40-7,28 (m, 4H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,98-6,81 (m, 3H), 6,67-6,51 (m, 2H), 6,34/5,97 (td, 1 H), 5,71-5,14 (m, 2H), 5,17/4,71 (d, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,66/3,53 (m, 1H), 2,37-2,19 (m, 1H), 2,03-1,77 (m, 3H).

Comp. 159 y 160: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 159:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 471. **Comp. 160:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 471; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla de rotómeros: δ ppm 7,52-7,40 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,04-6,81 (m, 3H), 6,67-6,49 (m, 2H), 6,34/5,97 (td, 1H), 5,71-5,14 (m, 2H), 5,15/4,70 (d, 1H), 3,93-3,79 (m, 1 H), 3,66/3,53 (m, 1 H), 2,37-2,19 (m, 1 H), 2,05-1,77 (m, 3H).

Comp. 161 y 162: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 161:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 489. **Comp. 162:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 489; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla de rotómeros: δ ppm 7,45-6,29 (m, 11 H), 5,47-4,91 (m, 3H), 3,92-3,77 (m, 1 H), 3,64/3,46 (m, 1 H), 2,33-2,17 (m, 1 H), 2,03-1,78 (m, 3H).

Comp. 163 y 164: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 163:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 445. **Comp. 164:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 445.

Comp. 165 y 166: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 165:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 461. **Comp. 166:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 461.

Comp. 185 y 187: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 185:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 461. **Comp. 187:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 461; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla de rotómeros: δ ppm 7,36-7,68 (m, 4H), 6,53-7,19/6,30/5,98 (m, 8H), 5,75/5,20/4,80 (m, 3H), 3,50-3,85 (m, 2H), 2,25 (m, 1 H), 1,72-1,98 (m, 3H).

Comp. 188 y 189: Se separaron sobre ADH con 50 % de MeOH en EtOH como eluyente. **Comp. 189:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 477; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla de rotómeros: δ ppm 7,47-7,65 (m, 4H), 6,80-7,38 (m, 5H), 6,55 (m, 2H), 4,68/5,26/5,52/5,78/5,95/6,07 (m, 4H), 3,90 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 2,30 (m, 1 H), 1,75-2,05 (m, 3H). **Comp. 188:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 477.

Comp. 190 y 191: Se separaron sobre ADH con 100 % en MeOH como eluyente. **Comp. 191:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 443; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla de rotómeros: δ ppm 7,52-7,65 (m, 4H), 7,32-7,45 (m, 2H), 6,50-7,25 (m, 7H), 5,88/5,76/5,20/4,85/4,75 (m, 3H), 3,51-3,90 (m, 2H), 2,28 (m, 1 H), 1,72-1,95 (m, 3H). **Comp. 190:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 443.

Comp. 233 y 234: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 233:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 475. **Comp. 234:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 475.

Comp. 258 y 260: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 258:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 444; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla de rotómeros: δ ppm 8,58/8,45/8,2 (m, 2H), 7,28-7,65 (m, 5H), 6,5-7,1 (m, 5H), 5,96/5,65/5,21/4,81 (m, 3H), 3,51-3,91 (m, 2H), 1,89-2,38 (m, 4H). **Comp. 260:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 444.

Comp. 274 y 276: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 274:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 452. **Comp. 276:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 452.

Comp. 345 y 346: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 345:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 522. **Comp. 346:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 522.

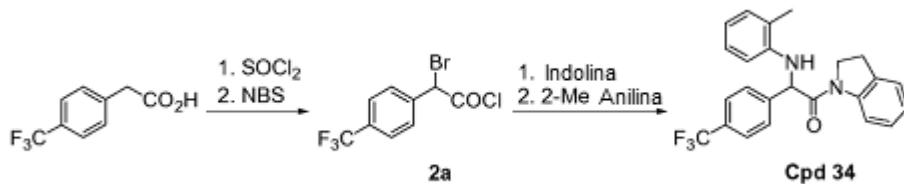
Comp. 185 y 187: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 185:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 461. **Comp. 187:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 461.

Comp. 133 y 134: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 133:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 461. **Comp. 134:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 461.

Ejemplo 2

15

20



25

A. **Cloruro de 2-bromo-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetilo.** A una suspensión de ácido 2-(4-(trifluorometil)fenil)acético (10,21 g, 50,0 mmoles) en CCl₄ (5 ml) se añadió SOCl₂ (14,6 ml, 200,6 mmoles). La reacción se calentó a 65 °C durante 45 minutos, entonces se diluyó con CCl₄ (25 ml). Se añadió N-bromosuccinimida (10,70 g, 60,1 mmoles), seguido de 1 gota de HBr al 48 %. La temperatura se aumentó entonces a 85 °C durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y se diluyó con hexanos (250 ml). Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo resultante se disolvió en hexanos (25 ml), se filtró otra vez y se concentró a vacío dando el Compuesto **2a** con un rendimiento cuantitativo como un líquido de color melocotón (15,29 g). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,73-7,58 (m, 4H), 5,69 (s, 1 H).

30

35

40

45

B. **1-(Indolin-1-il)-2-(o-tolilamino)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-etanona.** Se añadió gota a gota una disolución del Compuesto **2a** (1,18 ml, 6,30 mmoles) en DCM (30 ml) durante un periodo de 13 minutos a una disolución de indolina (0,67 ml, 5,98 mmoles) en DCM (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales y entonces se extinguíó con 30 ml de disolución saturada de NaHCO₃. Los extractos orgánicos se aislaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se diluyeron con DCM dando un volumen de 60 ml. Una fracción de 1/12 de esta disolución en volumen (0,50 mmoles) se puso en un vial. A éste se añadió 2-metilanilina (0,134 ml, 1,26 mmoles). Despues de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla de reacción se diluyó con dicloroetano (5 ml) y se calentó a 50 °C durante la noche, luego 65 °C durante 4 horas. Entonces se añadió metanol para extinguir la reacción. Se añadió ácido trifluoroacético y la mezcla se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (25-95 % de acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA) dando el Compuesto **34** como un polvo de color tostado (0,068 g). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,10 (d, 1 H), 7,83 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,24 (d, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 7,06-6,91 (m, 3H), 6,66 (d, 1 H), 6,54 (t, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 4,60-4,51 (m, 1 H), 3,89 (q, 1 H), 3,25-3,04 (m, 2H), 2,20 (s, 3H); EM: m/z 411,2 (M+1)⁺.

50

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 2 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

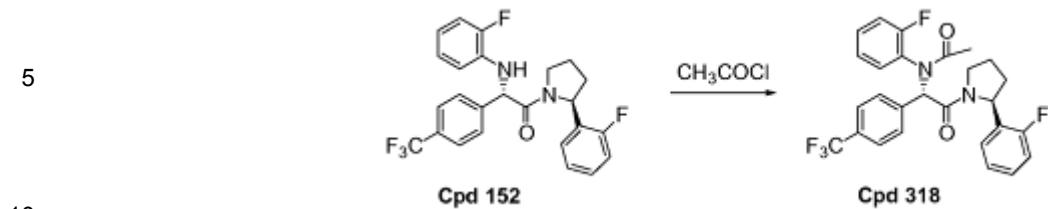
55

60

Cpd	MS (M+1) ⁺	Cpd	MS (M+1) ⁺
33	397.2	39	431.2
35	425.2	40	411.2
36	415.2	41	403.2
37	431.1	42	423.2
38	431.1		

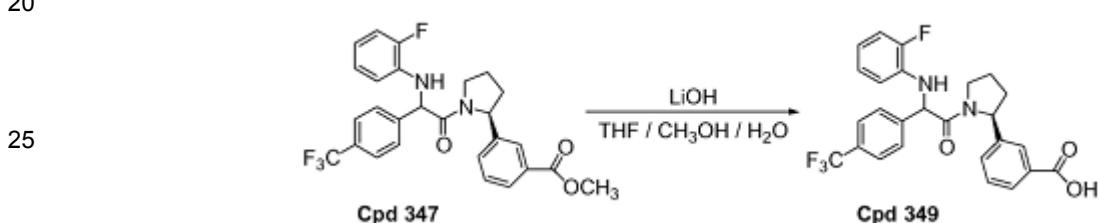
65

Ejemplo 3



A. N-(2-Fluoro-fenil)-N-[2-[(2S)-2-(2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-(1S)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-acetamida. A la disolución del Compuesto **152** (preparada mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1) (0,23 g, 0,5 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,1 g, 1,27 mmoles), seguido de trietilamina (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y se extinguío con HCl 1 N. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 0-30 % de acetato de etilo / hexanos) dando el Compuesto **318** (0,1 g, 40 %).

Ejemplo 4

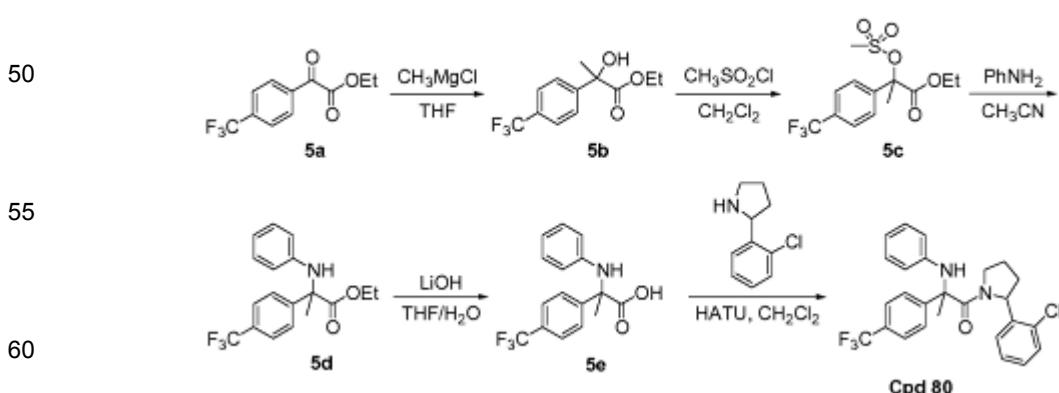


A. Ácido 3-[(1*S*)-1-[2-(2-fluoro-fenilamino)-2-(4-trifluorometilfenil)-acetil]-pirrolidin-2-il]-benzoico. La disolución del Compuesto **347** (preparada mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1) (0,2 g, 0,4 mmoles) en THF (6 ml) y metanol (2 ml) se añadió a la disolución de LiOH-H₂O (0,084 g, 2 mmoles) en agua (2 ml). La mezcla se agitó durante la noche y se extinguió con HCl 2 N, se extrajo con cloruro de metileno (10 ml), y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró dando el Compuesto **349** (0,2 g, 96 %). EM 487 (M+1)⁺.

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 4 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención.

Cpd	MS (M+1) ⁺	Cpd	MS (M+1) ⁺
222	487	223	487

45 Ejemplo 5



A. Éster etílico del ácido 2-hidroxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico. Se añadió una disolución de CH_3MgCl en THF (1,4 ml, 3,0 M, 4,2 mmoles) a una disolución del Compuesto **5a** (1,0 g, 4,06 mmoles) en THF (10 ml) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a 78 °C durante 2 h, se calentó hasta temperatura ambiente, y se extinguió con HCl 1 N a pH 7. Se añadió cloruro de metileno, la fase orgánica se separó, se

secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró proporcionando el Compuesto **5b** (0,9 g, 85 %).

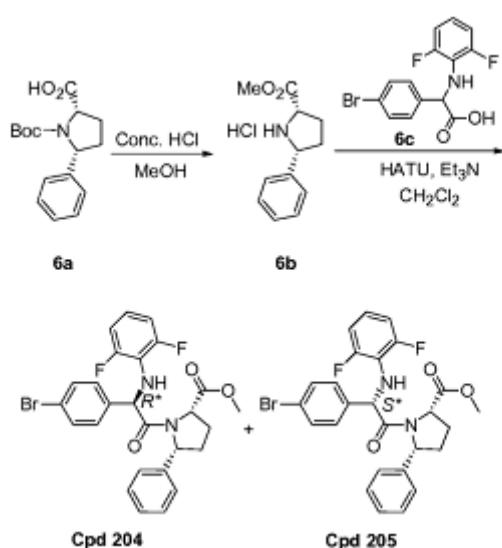
B. Éster etílico del ácido 2-metanosulfoniloxy-2-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico. Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,3 ml, 3,88 mmoles) a una disolución del Compuesto **5b** (0,52 g, 1,98 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml), seguido por la adición de trietilamina (1 ml, 7,2 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche, se lavó con HCl 1 N, y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío dando el Compuesto **5c** (0,6 g, 89 %).

C. Éster etílico del ácido 2-fenilamino-2-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico. Una disolución del Compuesto **5c** (0,2 g, 0,59 mmoles) y anilina (0,1 g, 1,07 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se sometió a refluo durante 8 h y se concentró a vacío. La mezcla resultante se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) y se lavó con HCl 1 N (5 ml) y salmuera (5 ml). El residuo en bruto se purificó por CCF preparativa (15 % de acetato de etilo/ hexanos) dando el Compuesto **5d** (40 mg, 20 %).

D. Ácido 2-fenilamino-2-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico. Se añadió una disolución del Compuesto **5d** (17 mg, 0,05 mmoles) en THF (6 ml) a una disolución de LiOH-H₂O (5 mg, 0,12 mmoles) en agua (2 ml). La mezcla se agitó durante la noche y entonces se neutralizó con HCl 2 N. Se añadió cloruro de metileno, la fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró proporcionando el Compuesto **5e** (15 mg, 96 %).

E. 1-[2-(2-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-fenilamino-2-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona. A una disolución del Compuesto **5e** (15 mg, 0,05 mmoles) y HATU (30 mg, 0,08 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió 2-(2-cloro-fenil)-pirrolidina (15 mg, 0,08 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche, se concentró a vacío y se sometió a CCF preparativa (30 % de acetato de etilo/ hexanos) dando el Compuesto **80** (15,2 mg, 66 %). EM 473 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 6



A. Sal de clorhidrato del éster metílico del ácido (2S, 5R)-5-fenil-pirrolidina-2-carboxílico. A una disolución del Compuesto **6a** (500 mg; 1,72 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió HCl conc. (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y entonces se concentró a vacío proporcionando el Compuesto **6b**.

B. Éster metílico del ácido (2S,5R)-1-[2-(4-bromo-fenil)-2-(2,6-difluoro-fenilamino)-acetil]-5-fenil-pirrolidin-2-carboxílico. A una disolución del Compuesto **6c** (preparada mediante los procedimientos A-D descritos en el Ejemplo 1, sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida) (80 mg; 0,23 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió el Compuesto **6b** (57 mg; 0,24 mmoles), HATU (178 mg; 0,47 mmoles) y trietilamina (0,32 ml; 2,23 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂), eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc proporcionando el Compuesto **204** (primer pico fuera de la columna), EM 529 ($M+H$) y el Compuesto **205** (segundo pico fuera de la columna), EM 529 ($M+1$)⁺.

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 6 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Comp. 195 y 196: **Comp. 195:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 511. **Comp. 196:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 511.

Comp. 206 y 207: **Comp. 206:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 449. **Comp. 207:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 449.

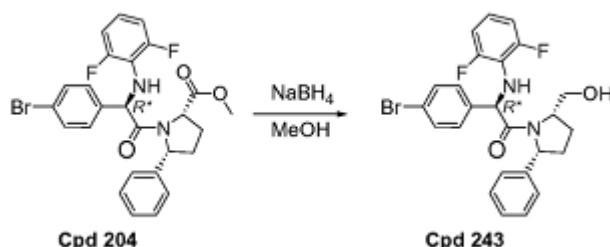
Comp. 208 y 209: **Comp. 208:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 511; **Comp. 209:** Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 511; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,72 (d, 2H), 7,53-7,46 (m, 4H),

7,39-7,35 (m, 1 H), 7,27-7,22 (m, 2H), 6,88-6,82 (m, 1 H), 6,74-6,70 (t, 1 H), 6,57-6,51 (m, 1 H), 5,98-5,93 (td, 1 H), 5,02 (a, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 4,71-4,68 (q, 1 H), 4,61-4,58 (t, 1 H), 3,84 (s, 3H), 2,34-2,22 (m, 1 H), 2,18-1,98 (m, 3H).

Comp. 210 y 211: Comp. 210: Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 529; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,57 (d, 2H), 7,39-7,27 (m, 5H), 7,09-7,07 (d, 2H), 6,52-6,43 (m, 3H), 5,09-5,05 (dt, 1 H), 4,92-4,90 (d, 1 H), 4,60-4,57 (q, 1 H), 4,49-4,45 (t, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,07-1,88 (m, 3H). Comp. 211: Segundo pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 529.

Comp. 212 y 213: Comp. 212: Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 449. Comp. 213: Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 449.

Ejemplo 7

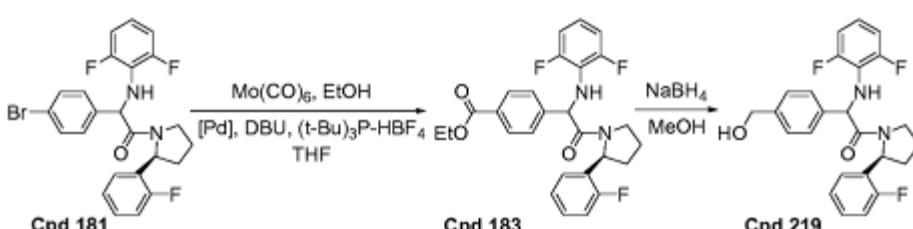


A. (2R)-2-(4-Bromo-fenil)-2-(2,6-difluoro-fenilamino)-1-[(2S,5R)-2-hidroximetil-5-fenil-pirrolidin-1-il]-etanona. A una disolución del Compuesto **204** (31 mg; 0,06 mmoles) en MeOH (1 ml) se añadió NaBH₄ en exceso. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y entonces se añadió H₂O gota a gota a 0 °C. El residuo resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y se secó sobre Na₂SO₄. Entonces, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂), eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc proporcionando el Compuesto **243**. EM 501 (M+1)⁺.

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 7 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Cpd	MS (M+1) ⁺	Cpd	MS (M+1) ⁺
67	421	238	483
235	421	239	483
236	501	241	483
237	483	242	483

Ejemplo 8



[Pd]: trans-di- μ -acetatobis[2-(di- α -tolylphosphino)benzyl]di-palladio(IV)

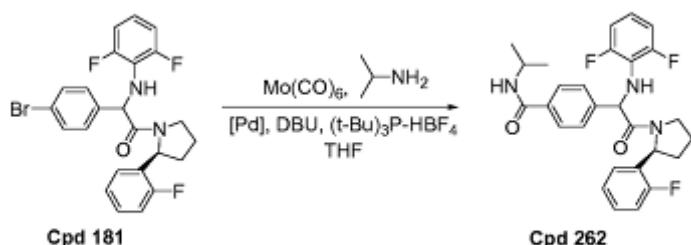
A. Ester etílico del ácido 4-{1-(2,6-difluoro-fenilamino)-2-[(2S)-2-(2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-estilo}-benzoico. A una disolución del Compuesto 181 (preparada mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida) (140 mg; 0,29 mmoles) en THF (0,6 ml) se añadió EtOH (0,1 ml), DBU (130 mg; 0,85 mmoles), [Pd] (13,4 mg; 0,014 mmoles), tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (12,5 mg; 0,043 mmoles) y hexacarbonilo de molibdeno (151 mg; 0,57 mmoles), secuencialmente. La mezcla de reacción se calentó a 125 °C en un reactor de microondas durante 25 min y entonces la mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂), eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc proporcionando el Compuesto 183. EM 483 (M+1)⁺.

B. 2-(2,6-Difluoro-fenilamino)-1-[(2S)-2-(2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-(4-hidroximetil-fenil)-etanona. A una disolución del Compuesto **184** (30 mg; 0,062 mmoles) en MeOH (1 ml) se añadió NaBH₄ en exceso. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y entonces se añadió H₂O, gota a gota, a 0 °C. El residuo resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y se secó sobre Na₂SO₄. Entonces, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂), eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc proporcionando el Compuesto **219**, EM 441 (M+1)⁺.

Siguiendo el Procedimiento A descrito anteriormente para el Ejemplo 8 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Cpd	MS (M+1) ⁺	Cpd	MS (M+1) ⁺
182	465	287	465

Ejemplo 9



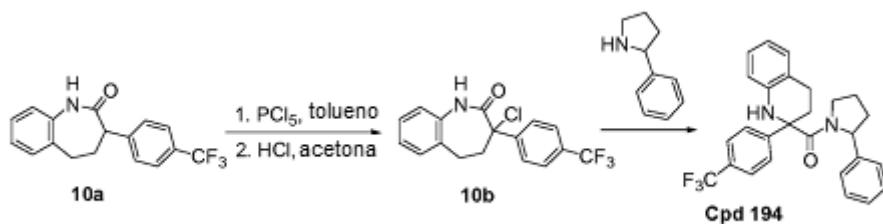
[Pd]: *trans*-di- μ -acetatobis[2-(di-*o*-tolylphosphino)benzyl]di-palladio(II)

A. 4-{1-(2,6-Difluoro-fenilamino)-2-[(2S)-2-(2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-N-isopropilbenzamida. A una disolución del Compuesto 181 (52 mg; 0,11 mmoles) en THF (0,2 ml) se añadió isopropilamina (62 mg; 1,1 mmoles), DBU (48,5 mg; 0,32 mmoles), [Pd] (5,0 mg; 0,005 mmoles), tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio (4,6 mg; 0,016 mmoles) y hexacarbonilo de molibdeno (56 mg; 0,21 mmoles), secuencialmente. La mezcla de reacción se calentó a 125 °C en un reactor de microondas durante 20 min y entonces la mezcla se enfrió y se evaporó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2), eluyendo con un gradiente de hexanos-EtOAc, proporcionando el Compuesto **262**. EM 496 ($M+1$)⁺.

40 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 9 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Cpd	MS (M+1) ⁺	Cpd	MS (M+1) ⁺
261	478	265	468

Ejemplo 10



A. 3-Cloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]azepin-2-ona. A una disolución de 3-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona (Compuesto 10a), preparada como se describe en Hino et al., J. Med. Chem. 1988, 31, 107 (290 mg, 0,95 mmoles), en tolueno (2 ml) se añadió pentacloruro de fósforo (435 mg, 2,09 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1,5 h, se concentró a vacío, se repartió entre éter dietílico y agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y el filtrado se concentró. A esta mezcla de reacción en bruto en acetona (4 ml) se añadió HCl concentrado (0,85 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre

CH₂Cl₂ y agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío dando el Compuesto 10b, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

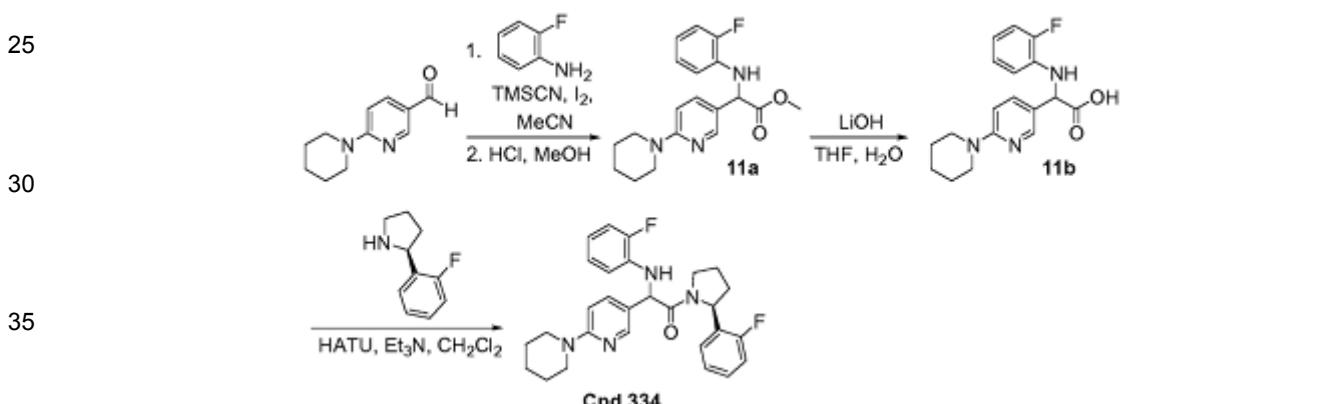
B. **(2-Fenil-pirrolidin-1-il)-[2-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il]-metanona.** Al Compuesto 10b (37 mg, 0,11 mmoles) se añadió 2-fenil-pirrolidina racémica (322 mg, 2,19 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C en un tubo de cultivo sellado durante 4 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó directamente por MPLC (SiO₂, gradiente del 0-40 %, eluyendo con EtOAc/ hexanos) y entonces sobre CCF preparativa (SiO₂, 3:1, hexanos/ EtOAc) dando 4 mg (8 %) del Compuesto 194. EM 451,0 (M+1)⁺.

10	Cpd	MS (M+1)⁺
	192	423.1
	193	485.1

15 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 10 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

20

Ejemplo 11



Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 11 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención como una mezcla racémica.

	Cpd	MS (M+1) ⁺	Cpd	MS (M+1) ⁺
5	224	471	301	459
10	250	444	306	470.1
15	255	470	320	450
20	264	426.1	335	489.2
25	279	441.1	342	475
30	284	444	355	450.1
35	289	470	358	479.3
40	293	478	371	398.1
45			372	479.3

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 11 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención como mezclas que se separaron adicionalmente en sus estereoisómeros individuales correspondientes usando métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia.

Comp. 246 y 250: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 246:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 446. **Comp. 250:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 446.

Comp. 247 y 251: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 247:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 444; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,94 (m, 1 H), 8,19-8,11 (m, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,34-7,08 (m, 3H), 6,96-6,82 (m, 2H), 6,70-6,63 (m, 1H), 6,60-6,50 (m, 1H), 6,28/6,05 (m, 1H), 5,82/5,45 (m, 1H), 5,38/4,93 (d, 1H), 5,35/5,23 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,75-3,51 (m, 1H), 2,34-1,69 (m, 4H). **Comp. 251:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 444.

Comp. 277 y 278: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 277:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 456,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla de rotómeros: δ ppm 9,07/8,94 (d, 1H), 8,21-4,98 (m, 16H), 3,97-3,49 (m, 5H), y 2,28-1,72 (m, 4H). **Comp. 278:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 456,2.

Comp. 280 y 282: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 280:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 444,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla de rotómeros: δ ppm 9,06-8,98 (m, 1H), 8,22-6,50 (m, 12H), 6,37-6,01 (m, 1H), 5,78-4,97 (m, 3H), 3,96-3,49 (m, 2H), y 2,38-1,75 (m, 4H). **Comp. 282:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 444,1.

Comp. 296 y 297: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 296:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 470; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,70 (m, 1H), 8,00 (q, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,55 (q, 2H), 7,33-6,76 (m, 6H), 6,66 (m, 1H), 6,57-6,50 (m, 1H), 6,34/6,05 (m, 1H), 5,80/5,45 (m, 1H), 5,31/5,23 (m, 1H), 5,24/4,79 (d, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 2,33-2,04 (m, 1H), 1,99-1,70 (m, 3H). **Comp. 297:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 470.

Comp. 303 y 304: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 303:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 497. **Comp. 304:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 497.

Comp. 307 y 309: Se separaron sobre CHIRALPAK® AD™ usando 5 % de IPA en hexano a 14 ml/min como eluyente. **Comp. 307:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 470,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla de rotómeros: δ ppm 8,87/8,73 (m, 1H), 8,04-6,50 (m, 14H), 6,41-6,03 (m, 1H), 5,79-4,83 (m, 3H), 3,94-3,61 (m, 2H), y 2,39-1,79 (m, 4H). **Comp. 309:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 470,1.

Comp. 312 y 313: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 312:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 497; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,94 (m, 1H), 8,19-8,11 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,52-6,48 (m, 8H), 6,08 (m, 1H), 5,87-4,82 (m, 3H), 3,94 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 1H), 2,38-1,71 (m, 4H). **Comp. 313:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 497.

Comp. 314 y 316: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 314:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 497. **Comp. 316:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 497.

Comp. 322 y 323: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 322:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 432; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,62/8,36 (m, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,17-6,10 (m, 7H), 5,58 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 3,92-3,80 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,05-1,70 (m, 3H). **Comp. 323:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 432.

Comp. 328 y 329: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 328:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 450; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,53 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 2H), 6,99-6,04 (m, 6H), 5,66-5,12 (m, 3H), 3,93-3,74 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 3H). **Comp. 329:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 450.

Comp. 330 y 331: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 330:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 432; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8,65-8,46 (m, 1H), 7,79-6,10 (m, 12H), 5,60-5,11 (m, 3H), 3,94-3,74 (m, 2H), 2,41-1,88 (m, 4H). **Comp. 331:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 432.

Comp. 332 y 333: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 332:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 444,1. **Comp. 333:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 444,1.

Comp. 338 y 339: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 338:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 486. **Comp. 339:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 486.

Comp. 340 y 341: Se separaron sobre SiO₂ usando EtOAc-hexanos como eluyente. **Comp. 340:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 464; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,95 (t, 1 H), 7,89 (dd, 1 H), 7,58-7,48 (m, 1 H), 7,35-6,48 (m, 7 H), 6,26/6,02 (m, 1 H), 5,78/5,43 (m, 1 H), 5,29 (d, 1 H), 5,20/4,85 (d, 1 H), 3,87 (m, 1 H), 3,71-3,50 (m, 1 H), 2,85/2,83 (s, 3 H), 2,36-2,18 (m, 1 H), 2,05-1,73 (m, 3 H). **Comp. 341:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 464.

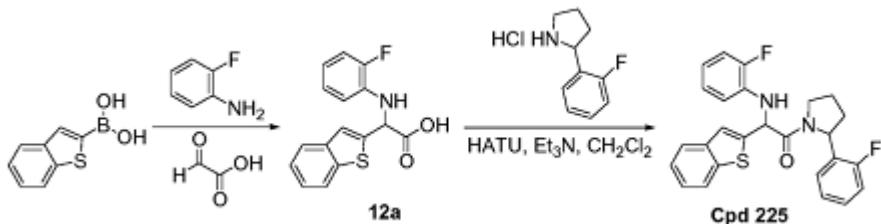
Comp. 356 y 357: Se separaron sobre CHIRALPAK® AD™ usando 5 % de IPA en hexano a 14 ml/min como eluyente. **Comp. 356:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 450,1. **Comp. 357:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 450,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla de rotómeros: δ ppm 8,73/8,59 (d, 1 H), 7,71/7,60 (dd, 1 H), 7,35-6,49 (m, 8 H), 6,30--5,93 (m, 1 H), 5,72-4,79 (m, 3H), 3,90-3,61 (m, 2H), 2,37-1,78 (m, 4H), y 1,38/1,35 (s, 9H).

Comp. 359 y 360: Se separaron sobre CHIRALPAK® AD™ usando 5 % de IPA en hexano a 14 ml/min como eluyente. **Comp. 359:** Primer pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 479,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla de rotómeros: δ ppm 8,36/8,21 (d, 1 H), 7,58/7,48 (dd, 1 H), 7,34-6,48 (m, 8 H), 6,45-5,97 (m, 1 H), 5,68-4,66 (m, 3H), 3,91-3,51 (m, 9H), y 2,36-1,78 (m, 5H). **Comp. 360:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 479,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla de rotómeros: δ ppm 8,73/8,59 (d, 1 H), 7,71/7,60 (dd, 1 H), 7,35-6,49 (m, 8 H), 6,30-5,93 (m, 1 H), 5,72-4,79 (m, 3H), 3,90-3,61 (m, 2H), 2,37-1,78 (m, 4H), y 1,38/1,35 (s, 9H).

Comp. 375 y 376: Se separaron sobre CHIRALPAK® AD™ usando 5 % de IPA en hexano a 14 ml/min como eluyente. **Comp. 375:** Primer pico fuera de la columna; EM ($M+1$)⁺ 460,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla de rotómeros: δ ppm 9,08-9,00 (d, 1 H), 8,24-4,86 (m, 16 H), 4,06-3,56 (m, 2 H), y 2,41-1,72 (m, 4 H).

Comp. 376: Segundo pico fuera de la columna; EM $(M+1)^+$ 460,2.

Ejemplo 12

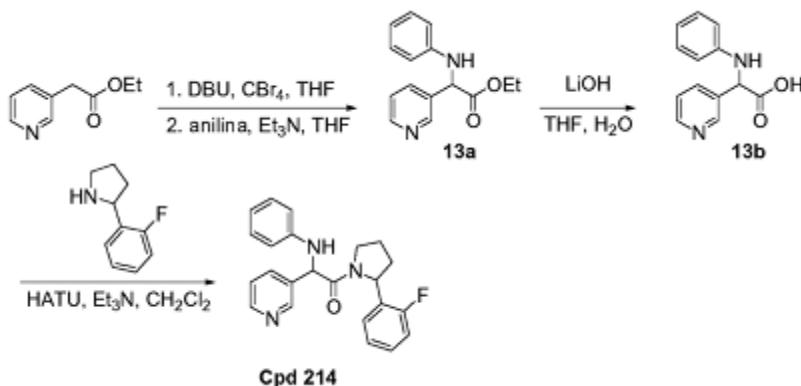


A. Ácido benzo[b]tiofen-2-il-(2-fluoro-fenilamino)-acético. Una mezcla de ácido tianafteno-2-borónico (0,39 g, 2,19 mmoles), 2-fluoroanilina (244 mg, 2,20 mmoles) y ácido glicoxílico monohidratado (202 mg, 2,20 mmoles) en CH₃CN (5 ml) se calentó a refljo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con heptano, y el sólido restante se disolvió entonces en EtOAc y se filtró. La disolución de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el producto intermedio **12a**.

B. 2-Benzotiofen-2-il-2-(2-fluoro-fenilamino)-1-[2-(2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-etanona. A una disolución del producto intermedio **12a** (69 mg, 0,23 mmoles) y clorhidrato de 2-(2-fluorofenil)pirrolidina (92 mg, 0,46 mmoles) en CH_2Cl_2 (3 ml) a temperatura ambiente se añadió Et_3N (0,19 ml, 1,37 mmoles), seguido de HATU (170 mg, 0,45 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con CH_2Cl_2 , se lavó secuencialmente con disolución ac. al 10 % de HCl y disolución ac. de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. La

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 12 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Cpd	MS (M+1) ⁺	Cpd	MS (M+1) ⁺
105	452.1	309	485
245	449	311	475
254	435	319	432
256	403	321	432
282	418	361	467
286	435	370	404

Ejemplo 13

A. **Éster etílico del ácido fenilamino-piridin-3-il-acético.** A una disolución de 3-piridilacetato de etilo (1,83 g, 11,1 mmoles), en THF (100 ml) a -78 °C se añadió DBU (1,66 ml, 11,1 mmoles), y tetrabromuro de carbono (3,69 g, 11,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h y a 0 °C durante 1 h, se repartió entre EtOAc y NH₄Cl acuoso saturado, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. A esta mezcla de reacción en bruto en THF (20 ml) se añadió anilina (1,51 ml, 16,7 mmoles) y Et₃N (3,1 ml, 22,2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por MPLC (SiO₂, gradiente al 0-50 % eluyendo con EtOAc/hexanos) dio el Compuesto **13a** (1,24 g, 29 %). EM 257,1 (M+1)⁺.

B. **Ácido fenilamino-piridin-3-il-acético.** Al Compuesto **13a** (230 mg, 0,90 mmoles) en THF (2 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (56 mg, 1,35 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N, se concentró a vacío y se purificó por HPLC (C-18, 5-55 % de MeCN en gradiente de agua) dando el Compuesto **13b** (60 mg, 44 %). EM 229,1 (M+1)⁺.

C. **1-[2-(2-Fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-fenilamino-2-piridin-3-il-etanona.** Al Compuesto **13b** (25 mg, 0,11 mmoles) y Et₃N (0,15 ml, 1,10 mmoles) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se añadió clorhidrato de 2-(2-fluoro-fenil)-pirrolidina racémico (33 mg, 0,17 mmoles) y HATU (84 mg, 0,22 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t a durante la noche, se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. La purificación por MPLC (SiO₂, elución en gradiente del 0-60 %, % de EtOAc en hexanos) dio el Compuesto **214** (7 mg, 17 %) como una mezcla de cuatro estereoisómeros. EM 376,1 (M+1)⁺.

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 13 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención.

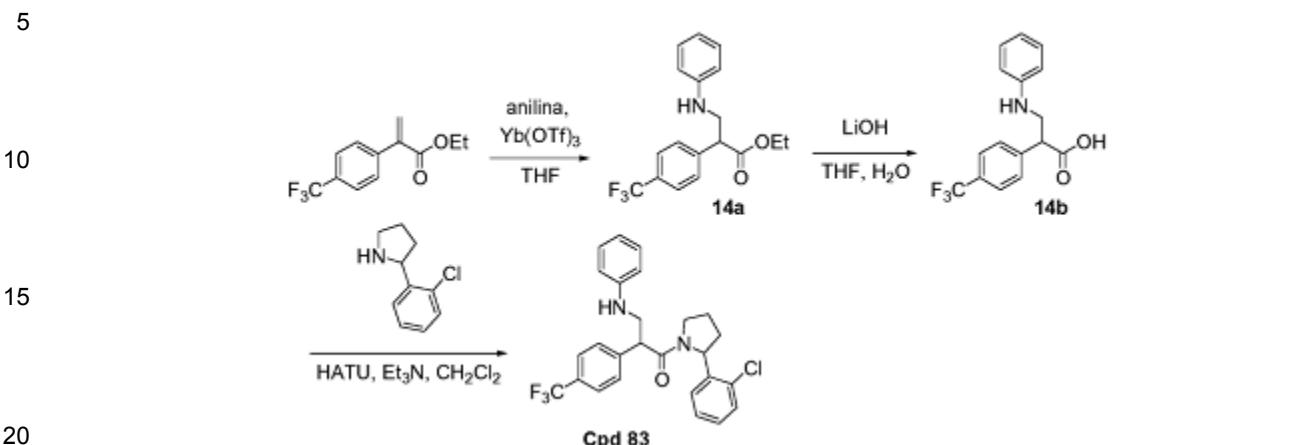
Cpd	MS (M+1) ⁺
215	330.1
216	330.1

Usando el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 13 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos adicionales de la presente invención como una mezcla de cuatro estereoisómeros, y los pares diaestereoméricos se separaron usando métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia.

Comp. 217 y 218: Se separaron sobre C-18, usando CH₃CN-H₂O como eluyente. **Comp. 217:** Primer pico

fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 376,1. **Comp. 218:** Segundo pico fuera de la columna; EM (M+1)⁺ 376,1.

Ejemplo 14



A. **Éster etílico del ácido 3-fenilamino-2-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico.** A una disolución de éster etílico del ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-acrílico (preparada como se describe en el documento WO2006/024611, 700 mg, 2,87 mmoles) en THF (7,5 ml) se añadió anilina (1,30 ml, 14,34 mmoles) y Yb(OTf)₃ (173 mg, 0,28 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 48 h, se concentró a vacío y se purificó por MPLC (SiO₂, 33 % de EtOAc/ hexanos) dando el Compuesto **14a** (721 mg, 75 %). EM 338,1 (M+1)⁺.

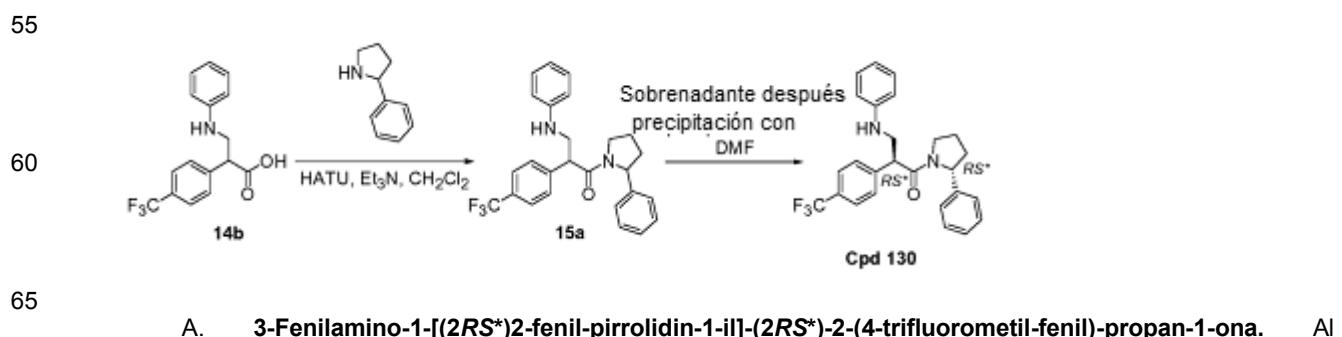
B. **Ácido 3-fenilamino-2-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico.** Al Compuesto **14a** (700 mg, 2,08 mmoles) en THF (2 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (96 mg, 2,28 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N, se concentró a vacío y se purificó por HPLC (C-18, 10-70 % MeCN en gradiente de agua) dando el Compuesto **14b** (441 mg, 69 %). EM 310,1 (M+1)⁺.

C. **1-[2-(2-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-3-fenilamino-2-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona.** Al Compuesto **14b** (90 mg, 0,29 mmoles) y Et₃N (0,32 ml, 2,32 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,2 ml) se añadió 2-(2-cloro-fenil)-pirrolidina racémica (68 mg, 0,37 mmoles) y HATU (221 mg, 0,58 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por HPLC (C-18, 50-100 de MeCN en gradiente de agua) dio el Compuesto **83** (60 mg, 44 %) como una mezcla de cuatro estereoisómeros. EM 473,3 (M+1)⁺.

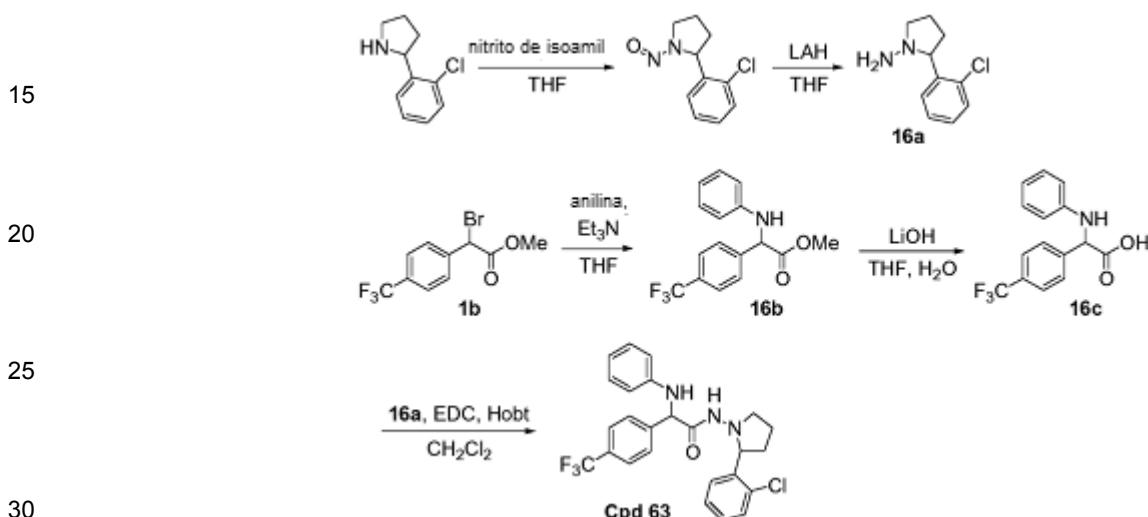
40 Siguendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 14 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención.

Cpd	MS (M+1) ⁺	Cpd	MS (M+1) ⁺
100	411.5	104	429.1
101	469.1	106	429.1
102	425.1	107	491.1
103	457.1	108	457.1

Ejemplo 15



Compuesto **14b** (90 mg, 0,29 mmoles) y Et₃N (0,32 ml, 2,32 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,2 ml) se añadió 2-fenilpirrolidina racémica (67 mg, 0,37 mmoles) y HATU (221 mg, 0,58 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a t a durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío dando el Compuesto **15a** como una mezcla de cuatro estereoisómeros. La mezcla de cuatro diaestereómeros se disolvió en DMF, y dejándola estar formó un precipitado. El precipitado se eliminó por filtración y el sobrenadante restante se purificó por HPLC (C-18, 10-100 de MeCN en gradiente de agua) dando el Compuesto **130** como una mezcla de dos estereoisómeros. EM 439,1 (M+1)⁺.

10 Ejemplo 16

A. **2-(2-Cloro-fenil)-1-nitroso-pirrolidina.** A una disolución de 2-(2-cloro-fenil)pirrolidina (1,0 g, 5,50 mmoles) en THF (5,50 ml) se añadió nitrito de isoamilo (0,95 ml, 7,16 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a t a durante la noche. La mezcla de reacción en bruto se concentró a vacío y se purificó por MPLC (SiO₂, 20 % de EtOAc/ hexanos) dando 2-(2-cloro-fenil)-1-nitrosopirrolidina (976 mg). EM 211,5 (M+1)⁺.

B. **2-(2-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-ilamina.** A una disolución de 2-(2-cloro-fenil)-1-nitroso-pirrolidina (976 mg, 4,65 mmoles) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (2 M en THF, 16,2 ml, 32,48 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y entonces a t a durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se extinguíó por la adición gota a gota secuencial de H₂O (1,13 ml), 15 % de NaOH acuoso (1,13 ml) y agua (3,41 ml), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por MPLC (SiO₂, 5 % de MeOH/ CH₂Cl₂) dio el Compuesto **16a** (647 mg, 71 %). EM 197,1 (M+1)⁺.

C. **Éster metílico del ácido fenilamino-(4-trifluorometil-fenil)-acético.** A una disolución del Compuesto **1b** (7,17 g, 24,22 mmoles) en THF (25 ml) se añadió Et₃N (6,73 ml, 48,44 mmoles) y anilina (3,31 ml, 36,33 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 6 h, se repartió entre EtOAc y NH₄Cl acuoso saturado, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por MPLC (SiO₂, 20 % de EtOAc/ hexanos) dio el Compuesto **16b** (7,26 mg, 97 %). EM 310,2 (M+1)⁺.

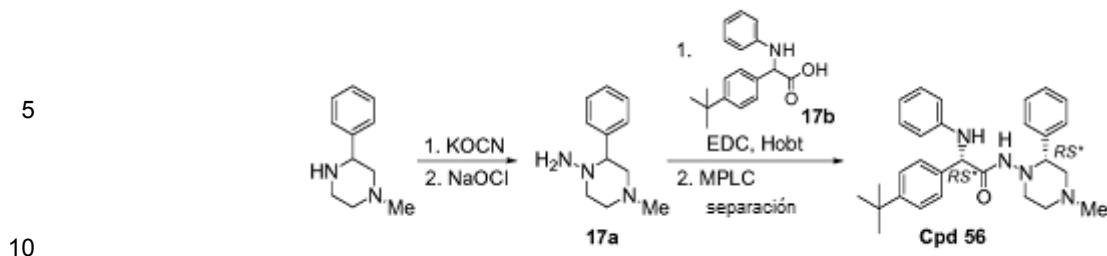
D. **Ácido fenilamino-(4-trifluorometil-fenil)-acético.** A una disolución del Compuesto **16b** (7,26 g, 23,50 mmoles) en THF (20 ml) y agua (10 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,04 g, 24,60 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que la disolución alcanzó pH 2. El precipitado resultante se eliminó por filtración y se secó dando el Compuesto **16c** (5,40 g, 78 %). EM 296,1 (M+1)⁺.

E. **N-[2-(2-Cloro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-fenilamino-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida.** Al Compuesto **16c** (383 mg, 1,16 moles) en CH₂Cl₂ (6 ml) se añadió el Compuesto **16a** (300 mg, 1,53 mmoles), clorhidrato de EDC (323 mg, 1,69 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (228 mg, 1,69 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a t a durante la noche, se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por MPLC (SiO₂, 5 % de MeOH/ CH₂Cl₂) dio el Compuesto 63 (351 mg, 64 %) como una mezcla de cuatro estereoisómeros. EM 474,1 (M+1)⁺.

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 16 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se preparó el siguiente compuesto de la presente invención:

Comp. 58: Se separó sobre SiO₂ usando 5 % de MeOH en CH₂Cl₂ como eluyente. EM (M+1)⁺ 468,5.

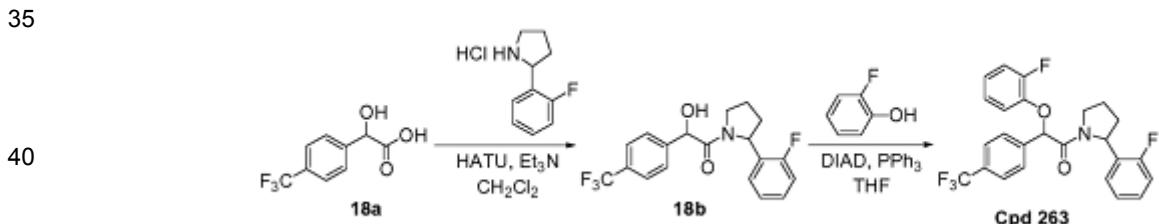
65 Ejemplo 17



15 A. **4-Metil-2-fenil-piperazin-1-ilamina.** A una disolución de 1-metil-3-fenil-piperazina (2,50 g, 14,18 mmoles) en HCl 1 N (18 ml) se añadió gota a gota KOH 1 N hasta que la disolución alcanzó pH 3. Se añadió cianato de potasio (1,38 g, 17,02 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió EtOH a la mezcla de reacción, el precipitado resultante se eliminó por filtración y el sobrenadante se concentró a vacío dando un polvo blanco. A este polvo blanco en EtOH (15 ml) enfriado a 0 °C se añadió gota a gota una disolución premezclada de NaOCl (13-15 % de cloro activo, 11,43 ml) y 15 % de NaOH acuoso (20,58 ml), y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta y se agitó a ta durante 1 h. Se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que la mezcla de reacción alcanzó pH 1, y la agitación continuó durante 15 min. La mezcla de reacción se basificó mediante la adición de K₂CO₃ sólido, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío dando el Compuesto **17a** (2,21 g, 81 %). EM 192,2 (M+1)⁺.

20 B. **(2RS*)-2-(4-terc-Butil-fenil)-N-[(2RS*)-4-metil-2-fenilpiperazin-1-il]-2-fenilamino-acetamida.** Al Compuesto **17a** (150 mg, 0,45 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió el Compuesto **17b** (preparado mediante un procedimiento análogo al Compuesto **1d** en el Ejemplo 1 y sustituyendo el ácido 4-t-butilfenilacético por ácido 4-trifluorometilfenilacético y sustituyendo la anilina por 2-fluoro-anilina, 300 mg, 0,94 mmoles), clorhidrato de EDC (264 mg, 1,38 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (157 mg, 1,17 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío dando una mezcla de cuatro estereoisómeros. La purificación por MPLC (SiO₂, 5 % de MeOH/ CH₂Cl₂) dio dos diaestereómeros, cada uno como una mezcla de dos enantiómeros. El Compuesto **56** fue el primer diaestereómero en eluir de la columna. EM 457,1 (M+1)⁺.

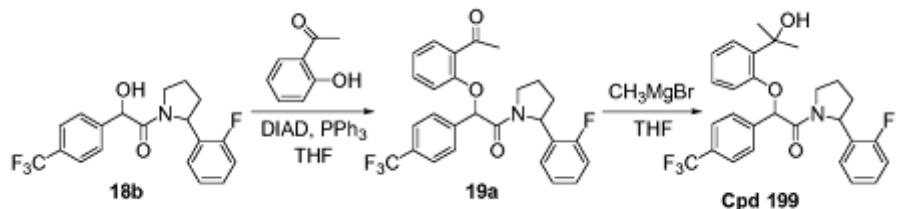
Ejemplo 18



45 A. **1-[2-(2-Fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-hidroxi-2-(4-trifluorometil-fenil)-etanona.** A una disolución del Compuesto **18a** (1,0 g, 4,55 mmoles) y clorhidrato de 2-(2-fluorofenil)pirrolidina (0,92 g, 4,56 mmoles) en CH₂Cl₂ (45 ml) a temperatura ambiente se añadió Et₃N (3,80 ml, 27,3 mmoles) seguido de HATU (1,73 g, 4,55 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con CH₂Cl₂, se lavó secuencialmente con disolución ac. al 10 % de HCl y disolución ac. de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 30 % de EtOAc/ heptano) dio el Compuesto **18b** (1,3 g, 78 %). EM: 368 (M+1)⁺.

50 B. **2-(2-Fluoro-fenoxy)-1-[2-(2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-etanona.** A una disolución del Compuesto **18b** (0,5 g, 1,36 mmoles), 2-fluorofenol (0,32 ml, 3,46 mmoles) y PPh₃ (0,89 g, 3,40 mmoles) en THF (15 ml) a temperatura ambiente se añadió DIAD (0,34 ml, 1,76 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, se concentró a presión reducida, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó secuencialmente con disolución ac. 1 N de NaOH, disolución ac. 1 N de HCl y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 20 % de EtOAc/ heptano) dio el Compuesto **263** (0,42 g, 67 %). EM: 462 (M+1)⁺.

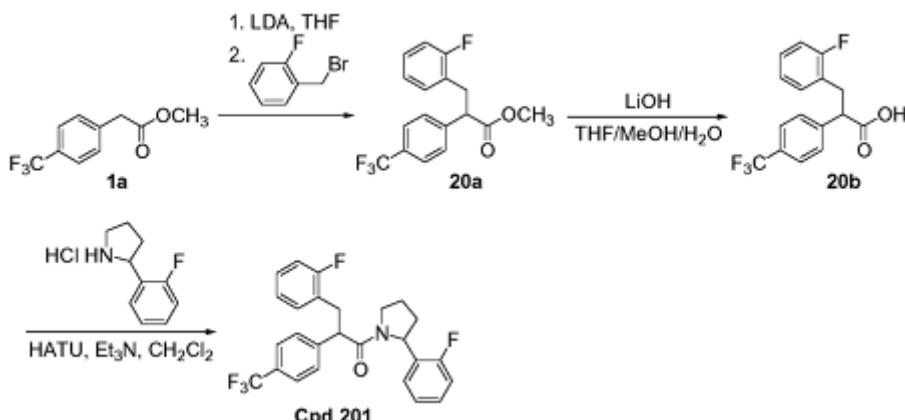
Ejemplo 19



A. 2-(2-Acetyl-fenoxy)-1-[2-(2-fluoro-fenil)-pirrolodin-1-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-etanona. El producto intermedio **19a** se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 18.

B. **1-[2-(2-Fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenoxi]-2-(4-trifluorometil-fenil)-etanona.** A una disolución del Compuesto **19a** (80 mg, 0,16 mmoles) en THF (2 ml) a 0 °C se añadió CH₃MgBr (3,0 M en éter etílico, 0,15 ml, 0,45 mmoles). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Entonces se diluyó con éter etílico, se lavó con disolución ac. de NH₄Cl y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 30 % de EtOAc/ heptano) dio el Compuesto **199** (18 mg, 22 %). EM: 502 (M+1)⁺.

20 Ejemplo 20



A. Éster metílico del ácido 3-(2-fluoro-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico. A una disolución del Compuesto **1a** (0,5 g, 2,29 mmoles) en THF (25 ml) a -78 °C se añadió LDA (2,0 M en heptano/THF/etilbenceno, 1,4 ml, 2,8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min antes de añadir bromuro de 2-fluorobencilo (0,42 ml, 3,48 mmoles). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 2 h, se calentó a 0 °C y se agitó durante otras 2 h. A la mezcla de reacción se añadió disolución ac. de NH₄Cl, y la mezcla resultante se extrajo con éter etílico. La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 10 % de EtOAc/heptano) dio el Compuesto **20a** (0,49 g, 66 %).

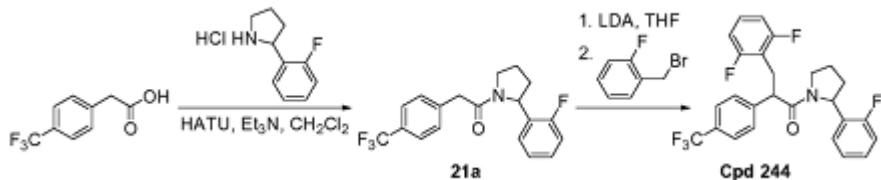
C. **Ácido 3-(2-Fluoro-fenil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico.** Una mezcla del Compuesto **20a** (0,22 g, 0,67 mmoles) y LiOH·H₂O (113 mg, 2,69 mmoles) en una disolución mixta de THF (4 ml), MeOH (4 ml) y H₂O (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. al 10 % y se extrajo con EtOAc. La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el Compuesto **20b** (0,17 g, 81 %).

D. **3-(2-Fluoro-fenil)-1-[2-(2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona.** A una disolución del Compuesto **21b** (85 mg, 0,27 mmoles) y clorhidrato de 2-(2-fluorofenil)pirrolidina (82 mg, 0,41 mmoles) en CH_2Cl_2 (3 ml) a temperatura ambiente se añadió Et_3N (0,23 ml, 1,65 mmoles), seguido de HATU (155 mg, 0,41 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con CH_2Cl_2 , se lavó secuencialmente con HCl ac. al 10 % y NaHCO_3 ac., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 15 % de EtOAc/ heptano) dio el Compuesto **201** (100 mg, 80 %). EM: 460 ($M+1$)⁺.

60 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 20 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Cpd	MS (M+1) ⁺	Cpd	MS (M+1) ⁺
177	462	252	460
179	416	267	494
200	414	268	461
249	472	283	478

10 Ejemplo 21



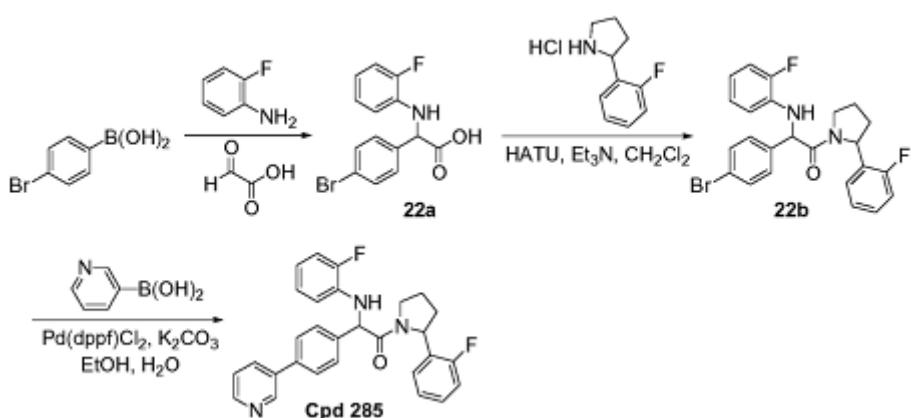
A. 1-[2-(2-Fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-(4-trifluorometilfenil)-etanona. A una disolución de ácido (4-trifluorometil-fenil)-acético (1,0 g, 4,90 mmoles) y clorhidrato de 2-(2-fluorofenil)pirrolidina (1,0 g, 4,96 mmoles) en CH_2Cl_2 (50 ml) a temperatura ambiente se añadió Et_3N (3,4 ml, 24,4 mmoles), seguido de HATU (1,90 g, 5,0 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con CH_2Cl_2 , se lavó secuencialmente con HCl ac. al 10 % y NaHCO_3 ac., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 25 % de $\text{EtOAc}/\text{heptano}$) dio el Compuesto **21a** (1,2 g, 70 %).

B. 3-(2,6-Difluoro-fenil)-1-[2-(2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona. A una disolución del Compuesto **21a** (107 mg, 0,30 mmoles) en THF (3 ml) a -78 °C se añadió LDA (2,0 M en heptano/ THF/ etilbenceno, 0,2 ml, 0,4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min antes de añadir una disolución de bromuro de 2,6-difluorobencilo (107 mg, 0,55 mmoles) en THF (1 ml). La reacción se mantuvo a -78 °C durante 2 h, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 16 h. A la mezcla de reacción se añadió NH₄Cl ac., y la mezcla resultante se extrajo con éter etílico. La disolución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 15 % de EtOAc/ heptano) dio el Compuesto **244** (70 mg, 48 %). EM: 478 (M+1)⁺.

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 21 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Cpd	MS (M+1) ⁺
253	478

Ejemplo 22



A. Ácido (4-bromo-fenil)-(2-fluoro-fenilamino)-acético. Una mezcla de ácido 4-bromofenilborónico (1,0 g,

4,98 mmoles), 2-fluoroanilina (580 mg, 5,23 mmoles) y ácido glixólico monohidratado (480 mg, 5,52 mmoles) en CH₃CN (15 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con heptano, y el sólido restante se disolvió entonces en EtOAc y se filtró. La disolución de EtOAc se lavó con HCl ac. al 10 % y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el Compuesto 22a.

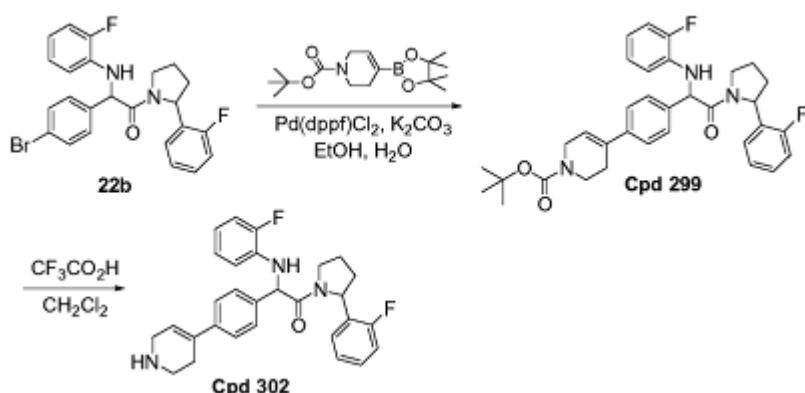
5 B. **2-(4-Bromo-fenil)-2-(2-fluoro-fenilamino)-1-[2-(2-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-etanona.** A una disolución del Compuesto 22a (1,0 g, 3,09 mmoles) y clorhidrato de 2-(2-fluorofenil)pirrolidina (630 mg, 3,13 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml) a temperatura ambiente se añadió Et₃N (2,60 ml, 18,7 mmoles), seguido de HATU (1,2 g, 3,16 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con CH₂Cl₂, se lavó secuencialmente con HCl ac. al 10 % y NaHCO₃ ac., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 20 % de EtOAc/ heptano) dio el Compuesto 22b (600 mg, 41 %). EM: 471 (M+1)⁺.

10 C. **2-(2-Fluoro-fenilamino)-1-[2-(2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-(4-piridin-3-il-fenil)-etanona.** Se irradió una mezcla de Compuesto 22b (75 mg, 0,16 mmoles), ácido 3-piridinborónico (39 mg, 0,32 mmoles), K₂CO₃ (44 mg, 0,32 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (7 mg, 0,009 mmoles) en una disolución mixta de EtOH (1 ml) y H₂O (0,2 ml) en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 40 % de EtOAc/ heptano) dio el Compuesto 285 (62 mg, 83 %). EM: 470 (M+1)⁺.

15 20 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 22 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Cpd	MS (M+1) ⁺	Cpd	MS (M+1) ⁺
288	471	294	470
300	470	343	486

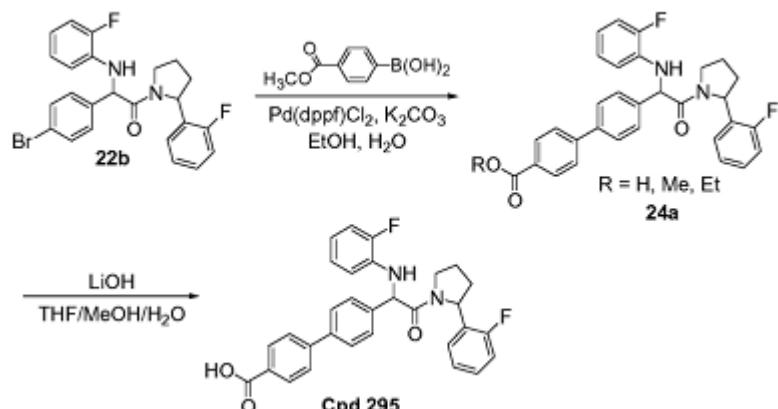
Ejemplo 23



A. **Éster terc-butílico del ácido 4-(4-{1-(2-fluoro-fenilamino)-2-[2-(2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-ethyl}-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico.** Se irradió una mezcla de Compuesto 22b (75 mg, 0,16 mmoles), éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piridin-1-terc-butoxicarbonil-4-borónico (100 mg, 0,32 mmoles), K₂CO₃ (44 mg, 0,32 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (7 mg, 0,009 mmoles) en una disolución mixta de EtOH (1 ml) y H₂O (0,2 ml) en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 20 % de EtOAc/ heptano) dio el Compuesto 299 (68 mg, 75 %). EM: 574 (M+1)⁺.

B. **2-(2-Fluoro-fenilamino)-1-[2-(2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-[4-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-fenil]-etanona.** A una disolución del Compuesto 299 (58 mg, 0,10 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) a temperatura ambiente se añadió CF₃CO₂H (1 ml). La reacción se agitó durante 2 h antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ ac., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el Compuesto 302 (45 mg, 94 %). EM: 474 (M+1)⁺.

Ejemplo 24



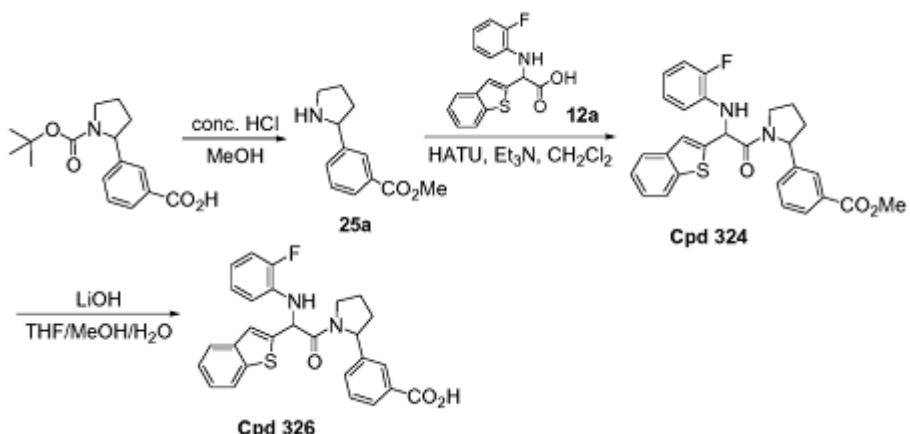
A. Mezcla del Compuesto 24a. Una mezcla del producto intermedio **22b** (75 mg, 0,16 mmoles), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (57 mg, 0,32 mmoles), K_2CO_3 (44 mg, 0,32 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$ (7 mg, 0,009 mmoles) en una disolución mixta de EtOH (1 ml) y H_2O (0,2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl ac. al 10 % y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida dando el Compuesto **24a** como una mezcla de tres compuestos.

B. **Ácido 4'-(1-(2-fluoro-fenilamino)-2-[2-(2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-bifenil-4-carboxílico.** Se agitó el Compuesto **24a** y LiOH·H₂O (50 mg, 1,19 mmoles) en una disolución mixta de THF (2 ml), MeOH (2 ml) y H₂O (2 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se añadió HCl ac. al 10 % para ajustar a pH 2. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 40 % de EtOAc/heptano) dio el Compuesto **295** (60 mg, 74 %). EM: 513 (M+1)⁺.

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 24 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Cpd	MS (M+1) ⁺	Cpd	MS (M+1) ⁺
310	513	337	513
350	529		

Ejemplo 25



A. Éster metílico del ácido 3-pirrolidin-2-il-benzoico. A una disolución de *N*-Boc-2-(3-carboxifénil)pirrolidina (125 mg, 0,43 mmoles) en MeOH (3 ml) a temperatura ambiente se añadió HCl conc. (0,1 ml). La reacción se agitó durante 4 días. Entonces se concentró, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ ac., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida dando el Compuesto 25a (68 mg, 77 %).

B. Éster metílico del ácido 3-[1-[2-benzo[b]tiofen-2-il]-2-(2-fluoro-fenilamino)-acetil]-pirrolidin-2-il]-benzoico. A una disolución del Compuesto **12a** (77 mg, 0,26 mmoles) y Compuesto **26a** (68 mg, 0,33

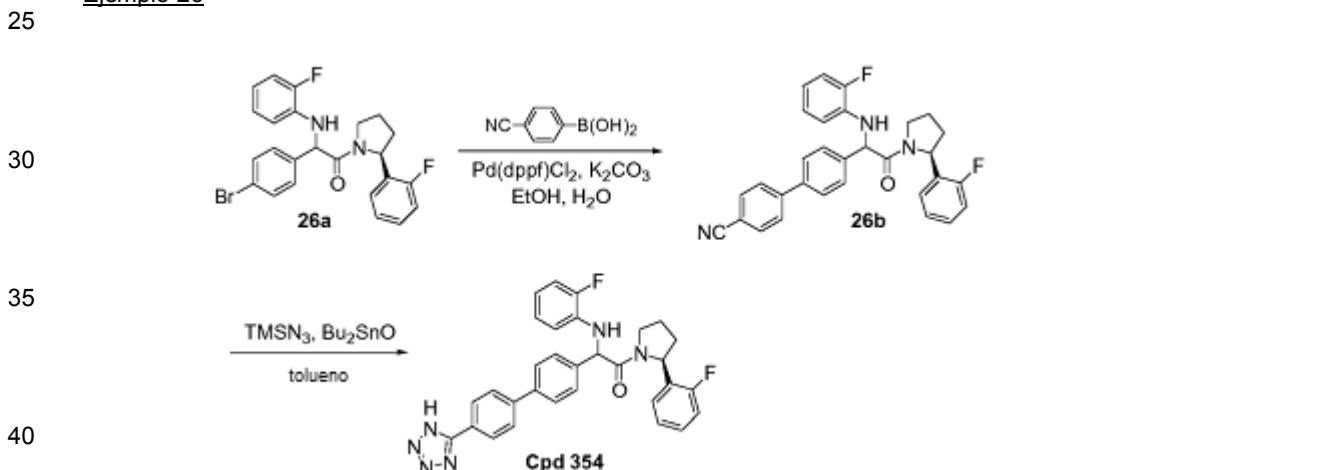
5 mmoles) en CH_2Cl_2 (3 ml) a temperatura ambiente se añadió Et_3N (0,21 ml, 1,51 mmoles), seguido de HATU (130 mg, 0,34 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con éter etílico, se lavó secuencialmente con NaHCO_3 ac. y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 20 % de EtOAc/ heptano) dio el Compuesto 324 (74 mg, 59 %). EM: 489 ($M+1$)⁺.

10 C. **Ácido 3-{1-[2-benzo[b]tiofen-2-il]-2-(2-fluoro-fenilamino)-acetil}-pirrolidin-2-il-benzoico.** Se agitó una mezcla del Compuesto 324 (63 mg, 0,13 mmoles) y LiOH· H_2O (42 mg, 1,0 mmol) en una disolución mixta de THF (2 ml), MeOH (2 ml) y H_2O (2 ml) a temperatura ambiente durante 5 h. A la mezcla de reacción se añadió HCl ac. al 10 % para ajustar a pH 2. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida dando el Compuesto 326 (60 mg, 98 %). EM: 475 ($M+1$)⁺.

15 Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 25 y sustituyendo los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Cpd	MS ($M+1$) ⁺	Cpd	MS ($M+1$) ⁺
327	489	329	475
353	475	354	510
355	496		

Ejemplo 26



A. **4'-{1-(2-Fluoro-fenilamino)-2-[(2S)-2-(2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-bifenil-4-carbonitrilo.** Se irradió una mezcla del Compuesto 26a (preparada siguiendo un procedimiento similar al de 22b) (80 mg, 0,17 mmoles), ácido 4-cianofenilborónico (50 mg, 0,34 mmoles), K_2CO_3 (47 mg, 0,34 mmoles) y $\text{Pd}(\text{dpdpf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (7 mg, 0,009 mmoles) en una disolución mixta de EtOH (1 ml) y H_2O (0,2 ml) en un reactor de microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación del residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 20 % de EtOAc/ heptano) proporcionó el Compuesto 26b (70 mg, 84 %). EM: 494 ($M+1$)⁺.

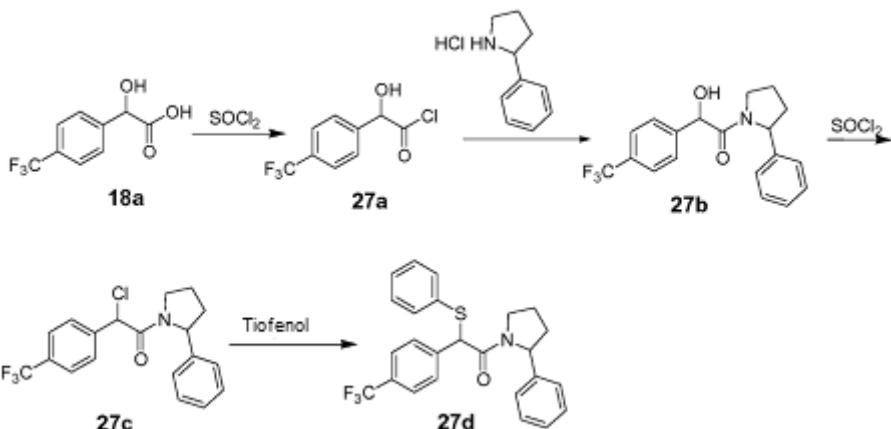
B. **2-(2-Fluoro-fenilamino)-1-[(2S)-2-(2-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-[4'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]-etanona.** Se calentó a refluo una mezcla del Compuesto 26b (68 mg, 0,14 mmoles), TMSN_3 (0,072 ml, 0,55 mmoles) y Bu_2SnO (10 mg, 0,04 mmoles) en tolueno (2 ml) durante 7,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 3 % de MeOH/ CH_2Cl_2) proporcionó el Compuesto 354 (60 mg, 81 %). EM: 537 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 27

60

65

92



- A. **Cloruro de 2-hidroxi-2-(4-(trifluorometil)fenil)acetilo.** Una suspensión del Compuesto **18a** (2,12 g, 10,0 mmoles) en cloruro de tionilo (10 ml, 137 mmoles) puede calentarse a reflujo durante la noche y entonces puede evaporarse a vacío proporcionando el Compuesto **27a** que puede usarse sin más purificación.
- B. **2-Hidroxi-1-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-2-(4-trifluorometilfenil)-etanona.** A una disolución de sal de HCl de 2-fenil-pirrolidina (1,47 g, 8,00 mmoles) y trietilamina (2 ml) en CH₃CN (80 ml) puede añadirse el Compuesto **27a** (2,09 g, 8,76 mmoles) gota a gota. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción puede diluirse con agua (100 ml) y extraerse tres veces con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados pueden lavarse una vez con salmuera (50 ml), secarse con Na₂SO₄, filtrarse y evaporarse a vacío. El material puede purificarse por cromatografía en columna proporcionando el Compuesto **27b**.
- C. **2-Cloro-1-(2-fenil-pirrolidin-1-il)-2-(4-trifluorometilfenil)-etanona.** A una suspensión del Compuesto **27b** (0,349 g, 1,00 mmol) en CHCl₃ (25 ml) puede añadirse cloruro de tionilo (1 ml, 14 mmoles). La reacción puede agitarse a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 d, diluirse con CHCl₃ adicional (25 ml), lavarse dos veces con NaHCO₃ saturado (25 ml), luego una vez con salmuera (25 ml). La fase orgánica puede secarse sobre Na₂SO₄ y filtrarse dando una disolución del Compuesto **27c** en aproximadamente CHCl₃ (50 ml) para preparar una disolución aproximadamente 0,02 M.
- D. **1-(2-Fenil-pirrolidin-1-il)-2-fenilsulfanil-2-(4-trifluorometil-fenil)-etanona.** A una disolución 0,02 M del Compuesto **27c** (37-38 ml, 0,75 mmoles) puede añadirse tiofenol (0,09 ml, 0,88 mmoles) y después de aproximadamente 1 h pueden añadirse tiofenol adicional (0,29 ml, 2,84 mmoles), CH₃CN (10 ml) y K₂CO₃ (0,211, 1,53 mmoles) a cualquier Compuesto **27c** restante. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción puede diluirse con DCM (60 ml) y lavarse secuencialmente con disolución al 10 % de Na₂CO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica puede secarse con MgSO₄, filtrarse y evaporarse a vacío. El residuo puede purificarse por cromatografía en columna dando el Compuesto **27d**.

Ejemplo 28

Como una realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del Compuesto 1 con una lactosa suficientemente finamente dividida para proporcionar una cantidad total de aproximadamente 580 a aproximadamente 590 mg para llenar una cápsula de gel dura de tamaño 0.

Ejemplos biológicos

Ejemplo 1

Ensayo funcional de TRPM8 canino *in vitro*

Se determinó la actividad funcional de los compuestos de fórmula (I) midiendo cambios en la concentración de calcio intracelular usando un colorante fluorescente sensible al Ca²⁺. Se monitorizaron los cambios en la señal fluorescente por un lector de placas de fluorescencia, tanto un FLIPR™ (Molecular Devices) como FDSS (Hamamatsu). Se detectaron fácilmente aumentos en la concentración de Ca²⁺ intracelular tras la activación con icilina.

Se cultivaron rutinariamente células HEK293 que expresan establemente TRPM8 canino como monocapas en medio esencial mínimo de Dulbecco complementado con 10 % de FBS, L-glutamina 2 mM, 100 unidades/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomicina y 400 µg/ml de G418. Las células se mantuvieron en 5 % de CO₂ a 37 °C. 24 h antes del ensayo, las células se sembraron en placas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina de base blanca y paredes negras (BD Biosciences, NJ, EE.UU.) a una densidad de 5.000 células por pocillo en medio de cultivo y se cultivaron durante la noche en 5 % de CO₂ a 37 °C. El día del ensayo, se eliminó el medio de crecimiento y las

- células se cargaron con el colorante Calcium 3 (Molecular Devices) durante 35 min a 37 °C, bajo 5 % de CO₂ y luego durante 25 min a temperatura y atmósfera ambiente. Posteriormente, las células se probaron para el aumento inducido por agonistas en los niveles de Ca²⁺ intracelular usando FLIPR™ o FDSS. Las células se expusieron con compuestos de fórmula (I) (a concentraciones variables) y se midió el Ca²⁺ intracelular durante 5 min antes de la adición de icilina a todos los pocillos para lograr una concentración final que produjera una respuesta máxima de aproximadamente el 80 %. Se determinaron los valores de CE₅₀ o Cl₅₀ para los compuestos de la presente invención a partir de estudios de respuesta a dosis de ocho puntos y representan la concentración de compuesto requerida para provocar o inhibir el 50 % de la respuesta máxima, respectivamente.
- 5
- 10 Se exportó la máxima intensidad de fluorescencia (FI) lograda tras la adición de icilina del software de FLIPR o FDSS y se ensayó adicionalmente usando GraphPad Prism 3.02 (Graph Pad Software Inc., CA, EE.UU.). Se restó la FI basal antes de normalizar los datos al porcentaje de respuesta máxima. Las curvas se generaron usando el promedio de los pocillos cuadruplicados para cada punto de datos, se analizaron usando regresión no lineal de tanto la respuesta a dosis sigmoide como la respuesta a dosis sigmoide (pendiente variable). Finalmente, se calcularon los 15 valores de CE₅₀ y Cl₅₀ con la curva de dosis de ajuste óptimo determinada por GraphPad Prism. Los datos resultantes se presentan en la Tabla 12.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

ES 2 612 731 T3

tabla 12

	Cpd No.	IC50 (μ M)	%Inh @ 1 μ M	%Inh @ 0.5 μ M	%Inh @ 0.2 μ M
5	1	0.31325	101.2		
	2	0.07257	100.93		
	3	0.3512	100.57		
	4	0.2912	101.68		
	5	0.09955	101.59		
	6		45.171		
10	7	0.636	89.12		
	8	0.7776	86.64		
	9	0.1614	102.98		
	10	0.5166	102.05		
	11	0.1716	103.01		
	12	0.06062	103.1		
15	13	0.3227	103.27		
	14	0.4158	102.22		
	15	0.2573	94.83		
	16	0.02161	102.71		
	17	0.06032	98.217		
	18	0.3488	95.361		
20	19	0.2824	100		
	20	0.02986	101.39		
	21	0.1752		103.38	
	22	0.3777		102.36	
	23	0.01723		103.39	
	24	0.01494		102.36	
25	25	0.1413		102.09	
	26			56.872	
	27	0.3158		93.164	
	28	0.09172		102.95	
	29	0.04087		104.16	
	30	0.1097		103.21	
30	31	0.0485		104.03	
	32	0.03124		104.25	
	33	0.2017		96.475	
	34	0.1606		101.75	
	35			72.417	
	36	0.4588		90.735	
35	37			49.878	
	38			63.009	
	39			73.007	
	40	0.2331		90.495	
	41			70.995	
	42	0.2311		102.12	
40	42		29		
	43	0.03329		101.44	
	44	0.0576		101.2	
	45	0.1051		100.98	
	46	0.00746		101.53	
	47	0.1998		99.791	
45	48	0.2189		85.869	
	49				
	50				
	51				
	52				
	53				
50	54				
	55				
	56				
	57				
	58				
	59				
55	60				
	61				
	62				
	63				
	64				
	65				
60	66				
	67				
	68				
	69				
	70				
	71				
65	72				
	73				
	74				
	75				
	76				
	77				

55

60

65

ES 2 612 731 T3

(continua)

	Cpd No.	IC50 (μM)	%Inh @ 1 μM	%Inh @ 0.5 μM	%Inh @ 0.2 μM
5	49	0.07828		101.77	
	50	0.3765		83.592	
	51	0.04489		102.19	
	52	0.01981		97.762	
	53	0.05381		98.985	
10	54			69.055	
	55	0.2074		99.911	
	56			26	
	57			35	
15	58	0.1004		100.88	
	59			49	
	60	0.04143		103.24	
	61	0.1684		103.2	
20	62	0.078		103	
	63			36	
	64	0.022, 0.025		102	100
	65	0.048		100	
25	66	0.028		102	
	67	0.042, 0.007, 0.012,		102	
	68	0.013		103	89
	69	0.005		102	
30	70	0.023		103	
	71	0.074		91	
	72	0.046		102	
	73			33	
35	74	0.073		98	
	75	0.02		98	
	76	0.101		97	
	77	0.084		98	
40	78	0.138		94	
	79	0.05		98	
	80			69	
	81			69	
45	82			31	
	83	0.248		96	
	84	0.015		98	
	85	0.006		97	
50	86	0.015		97	
	87	0.081		97	
	88	0.096		99	
	89	0.02		98	
55	90	0.007		97	
	91	0.014		97	
	92	0.089		98	
	93	0.176		95	
60	94	0.162		98	
	95			67	
	96	0.206		96	
	97	0.089		100	

60

65

ES 2 612 731 T3

(continua)

	Cpd No.	IC50 (μ M)	%Inh @ 1 μ M	%Inh @ 0.5 μ M	%Inh @ 0.2 μ M
5	98	0.056		100	
	99	0.089		99	
	100	0.29		90	
	101			61	
	102	0.159		98	
	103	0.182		75	
10	104			62	
	105	0.432		88	
	106	0.17		98	
	107			36	
	108	0.329		88	
	109	0.334		88	
15	110	0.0554		98	
	111	0.013		96	
	112	0.0181		96	
	113	0.0617		98	
	113	0.0617		98	
	114	0.1256		98	
20	115	0.0101		97	
	116	0.0803		98	
	117	0.0475		101	
	118	0.0317		100	
	119	0.0697		100	
	120	0.13		95	
25	121	0.1253		97	
	122	0.1469		96	
	123	0.1006		97	
	124	0.0817		98	
	125	0.0623		96	
	126	0.111		100	
30	127	0.0869		97	
	128	0.0046		100	
	129	0.043		101	
	130	0.0362		101	
	131	0.0069		103	
	132	0.009		99	
35	133	0.0209		98	
		0.014			
	134	.0087		98	
	135	0.0374		100	
	136	0.193		90	
	137	0.101		81	
40	138	0.119		95	
	139	0.116		81	
	140	0.131		97	
	141	0.188		79	
	142	0.018		97	
	143	0.025		101	
45	144	0.011		102	
50					
55					
60					
65					

ES 2 612 731 T3

(continua)

	Cpd No.	IC50 (μM)	%Inh @ 1 μM	%Inh @ 0.5 μM	%Inh @ 0.2 μM
5	145	0.016		99	
	146	0.012		99	
	147	0.132		93	
	148	0.012		99	
	149	0.045, 0.074		100.98	83
	150	0.012, 0.004		100.24	89
10		0.0072,			
	151	0.005		100.72	103
	151				
	152	0.0613		100.83	
15	153	0.044		99.694	
	154	0.104		97.552	
	155	0.017		99	
	156	0.009		92	
20	157	0.146		93	
	158	0.005		98	
	159	0.109, 0.038		94	97
		0.039,			
25	160	0.013		95	87
	161	0.063, 0.036		93	98
	162	0.00545		99	100
	163	0.145		94	
30	164	0.026		96	
	165	0.162		99	
	166	0.061		96	
	167	0.034		97	
35	168	0.035		97	
	169	0.142		92	
	170	0.0265			100
	171	0.0418			98
40	172	0.0296			102
	173	0.0356			103
	174	0.0452			98
	175	0.069			85
45	176	0.03			94
	177				63
	178	0.010			100
	179	0.038			96
50	180	0.009			97
	181	0.005			
	181				96
	182	0.013			102
55	183	0.010			99
	185	0.150			82
	186	0.018			98
	187	0.004			98
60	188				30
	189	0.009			98
	190	0.085			89

ES 2 612 731 T3

(continua)

	Cpd No.	IC50 (μ M)	%Inh @ 1 μ M	%Inh @ 0.5 μ M	%Inh @ 0.2 μ M
5	191	0.005			100
	192				51
	193				33
	194	0.160			70
	195				32
	196				41
10	197	0.019			97
	198	0.019, 0.035			101
	199				62
	200	0.055			89
	201	0.032			99
	202	0.025			100
15	203	0.007			102
	204				47
	205				62
	206	0.076			92
	207				47
	208	0.009			101
20	209	0.099			94
	210	0.007			99
	211				69
	212	0.017			99
	213				63
	214				58
25	215				18
	216				32
	217				26
	218				49
	219	0.068			89
	220	0.048			96
30	221	0.022			102
	222	0.066			93
	223	0.040			97
	224				55
	225	0.007			98
	226	0.0425			
35	227	0.0306			
	228	0.0254			
	229	0.0444			
	230	0.1054			
	231				
	232				
40	233				10
	234				
	235	0.0537			
	236				
	237	0.0861			
	238	0.1117			
45	239	0.1359			
50					
55					
60					
65					

ES 2 612 731 T3

(continua)

	Cpd No.	IC50 (μ M)	%Inh @ 1 μ M	%Inh @ 0.5 μ M	%Inh @ 0.2 μ M
5	240				
	241				
	242	0.0655			
	243	0.1334		88	
	244	0.0167		98	
10	245	0.0026		98	
	247	0.0084		93	
	248	0.0123		94	
	249			34	
	250			25	
15	251	0.0537		90	
	252	0.0214		95	
	253	0.0658		89	
	254				
	255				
20	256				
	257				
	258				
	259				
	260				
25	261				
	262				
	263	0.11		84	
	264	0.043		93	
	265			15	
30	266	0.002		100	
	267	0.030		98	
	268			13, 15	
	269			47	
35	270			58	
	271	0.089		90	
	272	0.110		96	
	273	0.104		98	
	274	0.017		98	
40	275	0.021		94	
	276	0.051		82	
	277	0.008		101	
	278	0.031, 0.036		94, 101	
	279	0.011		90	
45	280	0.004, 0.008		93, 101	
	281	0.094		89	
	282			17	
	283	0.011		92	
50	284	0.020, 0.026		92, 95	
	285	0.012, 0.015		91, 96	
	286	0.014		96	
	287	0.027		92	
	288	0.009, 0.010		91, 95	
55	289	0.012		84	

ES 2 612 731 T3

(continua)

	Cpd No.	IC50 (μ M)	%Inh @ 1 μ M	%Inh @ 0.5 μ M	%Inh @ 0.2 μ M
5	290	0.002			98
	291	0.422			72
	292				45
	293	0.011			86
	294	0.022, 0.027			92, 102
	295	0.047			90
10	296	0.004, 0.009			88, 96
	297	0.065, 0.069			85, 87
	298				22
	299	0.065			99
	300	0.006, 0.008			101, 102
	301	0.035			99
15	302				57
	303	0.014			101
	304	0.044			98
	305	0.002			101
	306	0.007			101, 102
	307	0.004			102
20	308				11
	309	0.013			102
	310				41
	311	0.051			99
	312	0.005			101
	313	0.081			87
25	314	0.040			88
	315				49
	316	0.026			102
	317	0.003			102
	318				47
	319	0.025			94
30	320	0.025			87
	321	0.008			94
	322	0.008			89
	323	0.024			95
	324	0.028			101
	325	0.062			101
35	326	0.078			97
	327	0.041			99
	328	0.008			101
	329	0.048			101
	330	0.006			101
	331	0.013			101
40	332				47
	333				62
	334	0.005			101
	335	0.026			101
	336				43
	337	0.056			91
45	338	0.017			101
50					
55					
60					
65					

(continua)				
	Cpd No.	IC50 (μ M)	%Inh @ 1 μ M	%Inh @ 0.5 μ M
5	339	0.027		97
	340	0.005		101
	341	0.024		100
	342	0.028		100
	343	0.017		101
	344	0.044		98
10	345	0.044		92
	346	0.038		97
	347	0.040		99
	348	0.022		100
	349	0.033		100
	350	0.042		99
15	351	0.092		83
	352	0.115		88
	353			19
	354			53
	355	0.005		100
	356			57
20	357	0.003		100
	358	0.008		100
	359	0.007		100
	360			43
	361	0.008		96
	362		21.91	
25	363	0.134		72
	364	0.036		91
	365	0.03		94
	366	0.046		98
	367	0.149 ± 0.051	5.8157	
	368		15.864	7.773, (48% @ 3 μ M)
30	369			
	370	0.120		
	371	0.1		
	372	0.01		
	373	0.006		
	374			61
35	375		33	2
40				

Modelos *in vivo*

Ejemplo 2

50 Inhibición de los comportamientos inducidos por icilina en roedores

La icilina fue inicialmente desarrollada como un compuesto "super-refrescante" por Delmar Chemicals Ltd. Posteriormente se mostró que era uno de los agonistas conocidos más potentes de TRPM8 (McKemy DD, et al. Nature 2002, 416(6876): 52-8), que tenía una $CE_{50} = 0,2 \mu M$ en la estimulación de la entrada de ión calcio en células transfectadas con TRPM8 (Behrendt HJ et al., Brit J Pharmacol 2004, 141(4): 737-45). La prueba *in vivo* inicial de icilina mostró que producía sacudidas de "perro mojado" en ratas. Comportamiento similar de sacudidas o saltos también fue evidente en ratones, conejos, gatos, perros y monos. En seres humanos, la icilina produjo una sensación de frescor en contacto con las membranas mucosas, picor frío cuando 0,1 mg se añadieron gota a gota sobre la lengua y frío en la boca, faringe y el pecho que duró 30-60 minutos cuando se ingirieron 5-10 mg por vía oral (Wei ET, Seid DA, J Pharm Pharmacol. 1983, 35, 110). La inhibición o inversión de los comportamientos de sacudidas inducidos por la icilina en roedores proporciona evidencia de la utilidad de los antagonistas de TRPM8 de fórmula (I) en el tratamiento o la prevención de una enfermedad, síndrome, trastorno o afección en un sujeto en el que la enfermedad, síndrome, trastorno o afección está afectado por la modulación de receptores de TRPM8.

65 Ejemplo 2a

Inhibición de las sacudidas de "perro mojado" inducidas por icilina en ratas

Se usaron ratas Sprague-Dawley macho (2200-450 g, Charles River Labs, n= 6-9/ tratamiento) para evaluar la capacidad de compuestos seleccionados de fórmula (I) para bloquear las sacudidas de "perro mojado" inducidas por icilina (WDS). Los compuestos de fórmula (I) se administraron en un vehículo apropiado, tal como hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP β CD), metocelulosa, 10 % de Solutol, o H₂O, o similares, por la vía apropiada, i.p. o p.o., 30 - 60 minutos antes de la icilina. La icilina se administró en PEG-400 o 10 % de Solutol/H₂O, a 1,0 o 3,0 mg/kg, i.p. y se contaron las sacudidas de "perro mojado" espontáneas 10-20 minutos después de la icilina. Los resultados se presentan como un porcentaje de inhibición de las sacudidas, que se calculó como [1-(recuento de WDS de compuesto de prueba / recuento de WDS de vehículo)] x 100. Los resultados se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13

Cpd	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Ruta	Pre-icilina	% Inh
151	30	10% solutol	p.o..	2h	100

Ejemplo 2b**Inversión del comportamientos inducido por icilina en ratas**

Se usaron ratas Sprague-Dawley macho (225-450 g, Charles River Labs, n=4-6/ tratamiento) para evaluar la capacidad de los compuestos seleccionados de fórmula (I) para invertir las sacudidas de "perro mojado" inducidas por icilina. La icilina se administró en PEG-400 o 10 % de Solutol/H₂O, a 1,0 o 3,0 mg/kg, i.p. y se contaron las sacudidas de "perro mojado" espontáneas (WDS) 10-20 minutos después de la icilina. Los animales que presentaron 10 o más sacudidas se aleatorizaron en grupos de tratamiento y se administraron inmediatamente con los compuestos de fórmula (I) en un vehículo apropiado, tal como hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP β CD), metocelulosa, 10 % de Solutol, o H₂O, o similares, y por la vía apropiada, tal como i.p. o p.o. Se contaron las sacudidas de "perro mojado" espontáneas 60-70 minutos después de la administración del compuesto. Los resultados se presentan como un porcentaje de inhibición de las sacudidas, que se calculó como [1-(recuento de WDS de compuesto de prueba / recuento de WDS de vehículo)] x 100. Los resultados se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14

Cpd No.	Dosis (mg/kg)	Ruta	Post-icilina	% Inh
128	30	P.O.	20'	56% ± 19%
129	30	P.O.	20'	50% ± 21%
134	30	P.O.	20'	75% ± 11%
155	30	P.O.	20'	79% ± 13%
149	30	P.O.	20'	61% ± 15%
150	30	P.O.	20'	63% ± 15%
151	30	P.O.	20'	99% ± 1%
158	30	P.O.	20'	86% ± 7%

Ejemplo 3**Modelo *in vivo* para dolor inflamatorio crónico: hiperalgesia inducida por adyuvante completo de Freund (CFA)**

La inyección intraplantar de adyuvante completo de Freund (CFA) en roedores produce una reacción inflamatoria de larga duración, caracterizada por una hipersensibilidad pronunciada a tanto estímulos térmicos como mecánicos. Esta hipersensibilidad es máxima entre 24-72 horas tras la inyección y puede durar durante varias semanas. Para evaluar si los compuestos de prueba de fórmula (I) invierten la hipersensibilidad establecida, pueden inyectarse 100 µl de inyección intraplantar de CFA (suspenso en una emulsión 1:1 de solución salina y *Mycobacterium tuberculosis* destruido por calor en aceite mineral) en una sola pata trasera de ratas Sprague-Dawley (normalmente machos que oscilan de 150-350 g). Este paradigma también puede realizarse con una dosificación múltiple o una pauta de dosificación profiláctica diseñada para alterar el curso del desarrollo de la hiperalgesia. Esta prueba predice el efecto analgésico, antialodínico y antihiperalgésico de numerosos agentes clínicos eficaces, que incluyen acetaminofeno, AINEs, tales como, aspirina e ibuprofeno, y opioides, tales como morfina.

Ejemplo 3a**Hipersensibilidad al calor radiante en las patas inducida por CFA**

Cada rata se coloca en una cámara de prueba sobre una superficie de vidrio caliente y se deja que se aclimate durante aproximadamente 10 min. Entonces, se enfoca un estímulo térmico radiante (haz de luz) a través del vidrio sobre la superficie plantar de cada pata trasera de una en una. El estímulo térmico se apaga automáticamente por un relé fotoeléctrico cuando la pata se mueve o cuando se alcanza el tiempo de corte (20 segundos para calor radiante a ~5 Amps). Se registra una latencia de respuesta (referencia) inicial al estímulo térmico para cada animal antes de la inyección de CFA. Entonces, veinticuatro horas tras la inyección de CFA intraplantar, vuelve a evaluarse la latencia de respuesta del animal al estímulo térmico y se compara con el tiempo de respuesta de referencia del animal. Solo ratas que presentan al menos una reducción del 25 % en la latencia de respuesta (es decir, hiperalgesia) se incluyen en más análisis. Inmediatamente tras la evaluación de la latencia después de CFA, el compuesto de prueba o vehículo (normalmente Solutol, hidroxipropilmelcelulosa, hidroxipropil-beta-ciclodextrina o PEG-400) se administra i.p. o p.o. a las ratas. Se evalúan las latencias de retirada después del tratamiento con compuesto en intervalos de tiempo fijos, normalmente 30, 60 y 120 minutos. El porcentaje de inversión (% de R) de la hipersensibilidad se calcula según la siguiente fórmula:

$$\text{% de inversión} = (\text{Respuesta al tratamiento} - \text{Respuesta a CFA}) / (\text{Respuesta de referencia} - \text{Respuesta a CFA}) \times 100.$$

Ejemplo 3b

Hipersensibilidad al frío en las patas inducida por CFA

Antes de la inyección de CFA intraplantar, los ratones o ratas se colocan individualmente en cámaras de observación elevada que tienen suelos de malla de alambre. A través del suelo de malla se pulveriza una serie de tres aplicaciones de acetona (0,04 - 0,10 ml/aplicación) sobre la base de la pata usando un dispositivo de jeringuilla multidosis. Una respuesta positiva toma la forma de una retirada súbita y lamido de la pata. Se registra la duración acumulada de lamidos para cada uno de los tres ensayos que luego se promedian para dar la respuesta individual. Veinticuatro horas tras la inyección de CFA, las duraciones de los lamidos de acetona son notablemente elevadas, implicando una hipersensibilidad al enfriamiento. Los compuestos de prueba de fórmula (I) pueden evaluarse para su capacidad para volver a las duraciones de los lamidos de las patas provocados por la acetona a los niveles antes de CFA (normalmente próximos a cero) tras la administración sistémica. El porcentaje de inhibición se calcula del siguiente modo

$$\text{% de inhibición} = [1 - (\text{duración de lamidos por el tratamiento} / \text{duración de lamidos por el vehículo})] \times 100.$$

Ejemplo 4

Modelos de irritante abdominal químicamente inducido de dolor visceral

Se inyecta un irritante químico (tal como ácido acético, caolín, bradiquinina, fenil-p-(benzo)quinina, bromo-acetilcolina o zymosan) en ratones por vía intraperitoneal, causando una contracción de la musculatura abdominal, que se caracteriza por un alargamiento del cuerpo que se extiende hasta las extremidades traseras. Se cuantifica el número de tales respuestas y se reducen por pretratamiento de agentes analgésicos, formando así la base para una prueba de selección (Collier HO et al. Br J Pharmacol Chemother 1968, 32(2): 295-310). Este tipo de prueba de irritante abdominal se ha usado para predecir el efecto analgésico de numerosos agentes clínicamente eficaces, cuya potencia en la prueba de irritante abdominal es paralela a la magnitud de la dosis necesaria en el alivio del dolor clínico. Tales agentes incluyen acetaminofeno; AINEs, tales como aspirina e ibuprofeno; opioides, tales como morfina y codeína, y otros analgésicos de acción central, tales como tramadol.

Una modificación del modelo de irritante abdominal químicamente inducido de dolor visceral es pretratar animales con agentes que se sabe que inducen respuestas inflamatorias tras la inyección intraperitoneal (tales como zymosan, o tioglicolato). Se ha mostrado que una dosis intraperitoneal pequeña de un inflamógeno tal, administrado horas o días antes de la exposición aguda al irritante químico, aumenta el número de contracciones abdominales observadas (Ribeiro RA, et al. Eur J Pharmacol 2000, 387(1): 111-8). Mientras que algunos agentes analgésicos son eficaces en mitigar la nocicepción viscerocémica aguda, otros, particularmente aquellos que dependen de la inducción de receptores, son más eficaces en prevenir o invertir la potenciación de las respuestas de comportamiento producidas por un estímulo inflamatorio de pre-acondicionamiento. Debido a la regulación por incremento del receptor de TRPM8 en la inflamación, se predice que los antagonistas de TRPM8 que son eficaces en reducir el número medio de contracciones proporcionan acción analgésica en el uso clínico humano.

La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para mitigar las contracciones abdominales inducidas por irritantes químicos tras un estímulo inflamatorio de pre-acondicionamiento puede ser estudiada del siguiente modo. Se inyecta tioglicolato (3 %, peso/volumen, 2-3 ml i.p.) en ratones CD1 macho (20-40 g, Charles River Labs), a un volumen de dosificación máxima de 80 ml/kg, para inducir inflamación peritoneal. Tras un periodo de pre-inflamación de veinticuatro horas, estos ratones se dosifican por vía oral con compuestos de fórmula (I) (30 mg/kg; n=10) o vehículo (HPMC con 2 % de Tween80; n=9) y entonces una hora después se someten a una exposición a irritante abdominal

de ácido acético (1 %, 10 ml/kg, i.p.). Inmediatamente tras la inyección de ácido acético, los ratones se colocan individualmente en recipientes de campana de vidrio (aproximadamente 15 cm de diámetro) para el recuento de las contracciones abdominales durante los siguientes 15 minutos. Se suma el número total de contracciones abdominales para cada grupo de tratamiento y se emplea en la siguiente fórmula para calcular el porcentaje de inhibición (% de I):

$$\% \text{ de I} = [1 - (\text{contracciones por el compuesto de prueba} / \text{contracciones por el vehículo})] \times 100.$$

Ejemplo 5

Modelos *in vivo* de dolor neuropático

El nervio ciático es la principal inervación sensoriomotora de la pata y pie (tráseros). La lesión al nervio ciático o sus nervios espinales constituyentes frecuentemente produce comportamientos relacionados con el dolor. En ratas y ratones, la ligadura apretada del nervio espinal L5 con sutura de seda, ligadura apretada parcial del nervio ciático con sutura de seda o ligadura laxa del nervio ciático con sutura intestinal crómica producen cada una comportamientos reminiscentes de dolor neuropático en seres humanos. Estas lesiones (una por animal) se realizan quirúrgicamente en roedores anestesiados. Tanto las lesiones al nervio espinal como al nervio ciático producen alodinia, una dolorosa respuesta a estímulos normalmente inocuos, e hiperalgesia, una respuesta exagerada a estímulos normalmente perjudiciales. Es importante observar que ambos de estos comportamientos relacionados con el dolor son provocados por los procedimientos de prueba y que el uso normal de la pata (por ejemplo, caminar) está relativamente no comprometido, aparte de la "vigilancia" ocasional de la pata. A continuación de la cirugía, los comportamientos de los sujetos, tales como acicalado, alimentación y aumento de peso, son normales, excepto por la hipersensibilidad (como se ha definido anteriormente) de la pata afectada.

Además de la inducción por lesión nerviosa resultante de traumatismo accidental o procedimientos quirúrgicos, el dolor neuropático también puede inducirse por diabetes (Fox, A et al., Pain 81:307-316, 1999) o mediante tratamiento con agentes quimioterapéuticos, tales como paclitaxel o vincristina (Yaksh, TL et al., Pain 93:69-76, 2001).

Los agentes que atenúan el dolor neuropático en la clínica también son eficaces en modelos de dolor neuropático de roedor. Estos agentes incluyen el recientemente aprobado Cymbalta (Duloxetina, Iyengar, S. et al., JPET 2004 311:576-584), morfina (Suzuki, R et al., Pain 1999 80:215-228) y gabapentina (Hunter, JC et al., Eur J Pharmacol 1997 324:153-160). El antagonista de receptores duales de TRPV1/TRPM8 BCTC redujo la hiperalgesia mecánica y la alodinia táctil en el modelo de dolor neuropático de roedor de lesión crónica por constricción (Pomonis, JD et al., JPET 2003 306:387-393; Behrendt, H y col., Brit J Pharm 2004 141:737). La alodinia al frío es un síntoma particularmente debilitante de afecciones de dolor neuropático (Jorum E et al., Pain 2003 101: 229-235). El efecto antialodínico de los compuestos de fórmula (I) en este modelo de roedor es predictivo del efecto clínico para estos agentes novedosos.

Ejemplo 5a

Modelo inducido de lesión crónica por constricción (LCC) de dolor neuropático – hipersensibilidad inducida por acetona

Se usaron ratas Sprague-Dawley macho (225-450 g; n=5-8/ tratamiento) para evaluar la capacidad de compuestos seleccionados de fórmula (I) para invertir la hipersensibilidad al frío inducida por LCC. Se colocaron quirúrgicamente cuatro ligaduras laxas de intestino crómico 4-0 alrededor del nervio ciático izquierdo con anestesia por inhalación como se describe por Bennett et al. (Bennett GJ, Xie YK. Pain 1988, 33(1): 87-107). 14 a 35 días tras la cirugía de LCC, los sujetos se colocaron en cámaras de observación elevadas que contenían suelos de malla de alambre y se pulverizaron cinco aplicaciones de acetona (0,05 ml/aplicación separadas aproximadamente 5 minutos) sobre la superficie plantar de la pata usando una jeringuilla multidosis. Una retirada o elevación súbita de la pata se consideró una respuesta positiva. Se registró el número de respuestas positivas para cada rata durante los cinco ensayos. Tras las determinaciones de retirada de referencia, los compuestos de fórmula (I) se administraron en un vehículo apropiado, tal como hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP β CD), metilcelulosa, Methocel, 10 % de Solutol o H₂O, o similares, por la vía apropiada, i.p. o p.o. Volvió a determinarse el número de retiradas 1 a 3 h después de la administración del compuesto. Los resultados se presentan como un porcentaje de inhibición de sacudidas, que se calculó para cada sujeto como [1-(retiradas por el compuesto de prueba / retiradas antes de la prueba)] x 100 y luego se promediaron por tratamiento.

Ejemplo 5b

Modelo inducido de lesión crónica por constricción (LCC) de dolor neuropático – hipersensibilidad inducida por placa fría

En ratas SD macho (175 - 325 g), se colocan quirúrgicamente cuatro ligaduras laxas de intestino crómico 4-0 alrededor del nervio ciático izquierdo con anestesia por inhalación como se describe por Bennett et al. (Bennett GJ, Xie YK. Pain 1988, 33(1): 87-107). Siete a 21 días tras la cirugía de lesión crónica por constricción ciática (LCC), los sujetos pueden colocarse sobre un dispositivo de placa fría comercial enfriado por elementos de Peltier de forma que la temperatura de la superficie se mantenga a 1 °C. Cada sujeto puede someterse a un periodo de acondicionamiento de 6 minutos, seguido de un periodo de evaluación de 3 minutos, durante el cual se registra la duración total de la elevación de las patas traseras. Este procedimiento se repite a varios intervalos antes y tras la administración sistémica de fármaco. Los compuestos de fórmula (I) pueden evaluarse para su capacidad para devolver la duración de la elevación de las patas de nuevo a los niveles previos a la lesión. La duración de la elevación de las patas durante el periodo de prueba de 3 minutos tras la administración del compuesto de prueba se toma como un porcentaje de la duración de la elevación de las patas durante el periodo de prueba de 3 minutos antes del tratamiento con el compuesto de prueba.

Ejemplo 6

Modelos inducidos por agentes inflamatorios de piresis / antipiresis

Pueden probarse los compuestos de fórmula (I) en modelos animales de piresis, según métodos previamente documentados y validados, tales como aquellos descritos por Kozak et al. (Kozak W, Fraifeld V., Front Biosci 2004, 9: 3339-55). La fiebre es un acompañamiento frecuente de la enfermedad inflamatoria. Los modelos animales hacen uso de las propiedades piréticas de la levadura y otros agentes inflamatorios, inyectando una suspensión de levadura u otro agente por vía subcutánea (Tomazetti J., et al. J Neurosci Methods 2005, 147(1): 29-35); Van Miert AS, Van Duin CT., Eur J Pharmacol 1977, 44(3): 197-204). Por ejemplo, pueden alojarse ratas Wistar macho (75-100 g) en grupos de cuatro en una jaula a temperatura controlada (23 ± 1 °C) con un ciclo de 12 h de luz:12 h de oscuridad (las luces se encienden a 07:00 h) y con pienso de laboratorio estándar y agua de grifo a voluntad. Todas las temperaturas medidas pueden tomarse entre 08:00 y 19:00 h. Cada animal puede usarse en solo un estudio. Puede medirse la temperatura real (TR) insertando una sonda de termistor lubricada (diámetro externo: 3 mm) 2,8 cm en el recto del animal. La sonda puede unirse a un dispositivo digital, que presenta la temperatura en la punta de la sonda con una precisión de 0,1 °C y registra los valores con el tiempo. Inmediatamente después de medir la temperatura rectal basal inicial, los animales pueden inyectarse con levadura de panadero secada comercialmente disponible (*Saccharomyces cerevisiae*) suspendida en NaCl al 0,9 % libre de pirógenos (0,05-0,25 g/kg, i.p.) o NaCl al 0,9 % (10 ml/kg). Los cambios de TR pueden registrarse cada hora hasta 12 h, y expresarse como la diferencia del valor basal. Como se ha informado previamente que el estrés relacionado con la manipulación y la medición de la temperatura alteran la temperatura rectal, estos animales pueden ser habituados al procedimiento de inyección y de medición durante 2 días antes de llevar a cabo los experimentos. En estas sesiones, los animales pueden someterse al mismo procedimiento de medición de temperatura descrito anteriormente, y pueden inyectarse por vía intraperitoneal (i.p.) con NaCl al 0,9 % (10 ml/kg).

Para evaluar el efecto de los posibles compuestos antipiréticos sobre la temperatura rectal basal, puede medirse la TR de los animales del estudio durante 4 h, y después de la cuarta medición de TR pueden inyectarse por vía subcutánea (s.c.) con vehículo (tal como 10 % de Solutol en agua estéril 5 ml/kg) o los compuestos de fórmula (I) preparados en vehículo. La TR puede entonces registrarse cada hora hasta 8 h después de la inyecciones de compuesto. Para evaluar el efecto de los compuestos de fórmula (I) sobre la hipertermia inducida por la levadura de panadero, puede medirse la TR basal de los animales del estudio y luego inyectarse con una dosis pirógena de levadura de panadero (por ejemplo, 0,135 g/kg). Los cambios de TR pueden registrarse cada hora hasta 4 h, cuando se administran los posibles agentes antipiréticos tales como aquellos compuestos de fórmula (I). La temperatura rectal puede entonces monitorizarse durante las 8 h siguientes. La temperatura rectal basal y los cambios en la temperatura rectal pueden expresarse como media ± E.E.M. de las diferencias de TR a 07:00 h. Los datos pueden analizarse por análisis bilateral de la varianza (ANOVA), con el tiempo de medidas tratado como el factor intraindividual, dependiendo del diseño experimental. Pueden llevarse a cabo análisis a posteriori por la prueba de la F para el efecto simple y la prueba de Student-Newman-Keuls, cuando convenga. Un valor de $P < 0,05$ debería considerarse estadísticamente significativo.

La modificación de la respuesta pirética posterior por agentes terapéuticos también puede monitorizarse por telemetría rectal u otras mediciones de temperatura corporal. Varios agentes clínicamente relevantes tales como el acetaminofeno, aspirina e ibuprofeno reducen la fiebre en estos modelos. El efecto antipirético de los antagonistas de TRPM8, tales como los compuestos de fórmula (I), en estas pruebas también sería predictivo de su efecto clínico.

Ejemplo 7

Modelo inducido por CFA de artritis reumatoide

Los compuestos de fórmula (I) pueden probarse en modelos animales de artritis reumatoide, según métodos previamente documentados y validados, tales como aquellos descritos por Nagakura et al. (Nagakura Y, et al., J Pharmacol Exp Ther 2003, 306(2): 490-7). Por ejemplo, puede inducirse artritis por la inoculación de CFA en las ratas (ratas Lewis macho 150-225 g; Charles River). Brevemente, pueden mezclarse minuciosamente 100 mg de

Mycobacterium butyricum (Difco, Detroit, MI) con 20 ml de aceite de parafina. Entonces, la mezcla puede esterilizarse en autoclave durante 20 min a 120 °C. Cada rata puede inyectarse en la almohadilla plantar derecha (pata trasera) con la mezcla en un volumen de 0,1 ml con anestesia por inhalación. Las ratas que sirven de controles pueden inyectarse con 0,1 ml de solución salina. Pueden medirse el dolor y otros parámetros del desarrollo de enfermedad en las ratas tratadas con CFA o con solución salina justo antes de la inoculación y hasta 28 días después de la inoculación. La medición para los parámetros de dolor puede realizarse para tanto criterios de valoración mecánicos como térmicos (calor o frío). La medición de la alodinia mecánica puede realizarse usando los pelos de von Frey (monofilamentos de Semmes-Weinstein, Stoelting Co., IL) en los que las ratas pueden habituarse a las jaulas de fondo de malla de alambre antes de empezar el experimento. La alodinia estática puede probarse en las ratas sueltas tocando la superficie plantar de la pata trasera con pelos de von Frey en orden ascendente de fuerza (1,2, 1,5, 2,0, 3,6, 5,5, 8,5, 12, 15, 29 y 76 g) durante hasta 6 s o hasta que pueda provocarse una respuesta de retirada de la pata. La cantidad más baja de fuerza requerida para provocar una respuesta puede registrarse como el umbral de retirada en logaritmo g. La hiperalgesia térmica puede evaluarse usando la prueba de calor radiante en la que una fuente de calor radiante móvil puede localizarse bajo una superficie de vidrio sobre la que se coloca la rata. El haz de luz puede enfocarse sobre la pata trasera, y las latencias de retirada de la pata se definen como el tiempo que necesita la rata para quitar su pata trasera de la fuente de calor. La medición de la hiperalgesia de la articulación puede realizarse por una modificación del método previamente informado (Rupniak NMJ, et al. Pain 1997, 71: 89-97). El torso de cada rata puede sujetarse desde la espalda con la palma izquierda, y pueden realizarse la flexión y extensión (una después de la otra y cinco veces en cada dirección) del tobillo dentro de sus límites de intervalo de movimiento con los dedos derechos. Puede registrarse el número total de vocalizaciones emitidas después de la manipulación (la flexión y extensión, cinco veces en cada dirección) para cada pata (la puntuación máxima es 10 para cada pata).

La puntuación de movilidad puede realizarse modificando la escala de evaluación informada por Butler et al. (Butler SH, et al. Pain 1992 48: 73-81): puntuación 6, camina normalmente; puntuación 5, camina siendo protector hacia la pata trasera ipsilateral (toca la pata trasera ipsilateral completamente sobre el suelo); puntuación 4, camina siendo protector hacia la pata trasera ipsilateral (toca solo el dedo de la pata trasera ipsilateral sobre el suelo); puntuación 3, camina siendo protector hacia ambas patas traseras (toca la pata trasera contralateral completamente sobre el suelo); puntuación 2, camina siendo protector hacia ambas patas traseras (toca solo el dedo de la pata trasera contralateral sobre el suelo); puntuación 1, gatea solo usando las patas delanteras; y puntuación 0, no se mueve. Pueden medirse los volúmenes de pata en el desplazamiento de volumen de disolución de electrolito en un dispositivo de pleismómetro comercialmente disponible. La pata trasera puede sumergirse hasta la unión de la piel pilosa, y los volúmenes pueden leerse en una pantalla digital. La puntuación de la rigidez de la articulación puede realizarse del siguiente modo: el cuerpo de las ratas puede sujetarse por la espalda con la palma izquierda, y la flexión y extensión (una vez en cada dirección) del tobillo dentro de sus límites de intervalo de movimiento puede realizarse con los dedos derechos. Puede confirmarse de antemano que no hay restricción del movimiento de la articulación del tobillo en las manipulaciones de flexión y extensión en ratas sin tratamiento previo, y la puntuación puede realizarse según la escala de evaluación informada por Butler et al. (1992): puntuación 2, hay restricciones del intervalo completo de movimiento del tobillo en tanto la flexión como la extensión; puntuación 1, hay una restricción del intervalo completo de movimiento del tobillo en la flexión o extensión; y puntuación 0, sin restricción. Las mediciones para el volumen de pata y la rigidez de la articulación pueden realizarse para ambas patas traseras.

Los compuestos de fórmula (I) pueden evaluarse para la eficacia antihiperalgésica del siguiente modo: pueden usarse treinta y dos ratas (ochos ratas por dosis y cuatro dosis por compuesto) que van a tratarse con CFA y otras ocho ratas como controles sin tratamiento previo para cada evaluación de fármaco. Los efectos analgésicos pueden evaluarse en el día 9 después de la inoculación, cuando la alodinia mecánica, hiperalgesia térmica, hiperalgesia de las articulaciones y rigidez de las articulaciones en la pata ipsilateral alcanzan todas casi el máximo, aunque aquellos parámetros en la pata contralateral cambiaron solo ligeramente y el trastorno sistémico mostrado por el cambio de la puntuación de movilidad es pequeño. En el día antes de la evaluación, puede medirse el peso corporal, alodinia mecánica, hiperalgesia térmica e hiperalgesia de las articulaciones para las 32 ratas que van a usarse para la evaluación de compuestos. Las ratas se asignan a cuatro grupos (8 ratas por grupo) de forma que las diferencias en los promedios de aquellos parámetros entre los grupos sean pequeños. Todas las evaluaciones del efecto analgésico y las observaciones de comportamiento pueden llevarse a cabo por el observador que está cegado al tratamiento con fármaco.

Los datos pueden expresarse como la media +/- E.E.M. Las curvas del transcurso de tiempo para la alodinia mecánica, hiperalgesia térmico, hiperalgesia de las articulaciones, peso corporal y volumen de pata pueden someterse a análisis de la varianza de medidas repetidas bilaterales con prueba de la t a posteriori. En los experimentos para la evaluación de los compuestos de fórmula (I), la diferencia en las puntuaciones entre los grupos tratados con vehículo y de control sin tratamiento previo puede analizarse por la prueba de la t de Student para confirmar cambios significativos en los parámetros de dolor en la pata ipsilateral. Los efectos analgésicos pueden analizarse por la prueba de la t de Dunnett, y en cada caso los grupos tratados con fármaco pueden compararse con el grupo tratado con vehículo. En cada análisis estadístico, la comparación puede realizarse para patas sobre el lado correspondiente. $P < 0,05$ se considera estadísticamente significativo. En este modelo, la morfina analgésica que actúa de forma central y el tramadol alivian completamente el dolor, mientras que los AINEs, indometacina y diclofenac son parcialmente eficaces, evidenciando la predictibilidad clínica del modelo. El efecto analgésico de los

compuestos de fórmula (I) en esta prueba predeciría su utilidad clínica en el tratamiento de artritis.

Ejemplo 8

5 **Modelo *in vivo* para artritis: hiperalgesia inducida por inflamógeno de la articulación de la rodilla**

Los compuestos de fórmula (I) pueden probarse en modelos animales de osteoartritis, según métodos previamente documentados y validados, tales como aquellos descritos por Sluka, et al. (Sluka KA, Westlund KN., Pain 1993, 55(3): 367-77). Por ejemplo, ratas Sprague-Dawley macho (Harlan, Indianápolis, IN) que pesaban 225 a 350 g 10 pueden ser brevemente anestesiadas con halotano vaporizado y luego inyectarse con una mezcla de 3 % de carragenina y 3 % de caolín (100 µl en solución salina estéril al 0,9 %) en la cavidad de la articulación de una rodilla. Despues de la inyección, los animales pueden devolverse a sus jaulas hasta el momento de la prueba. Para la prueba de comportamiento, los animales pueden colocarse en jaulas de plástico claro individuales encima de una superficie de malla de alambre elevada que limitó el movimiento. Debe dejarse que los animales se aclimaten 15 durante aproximadamente 1 hora antes de la prueba. Entonces pueden usarse filamentos de Von Frey, como se ha descrito anteriormente, para probar las potenciadas respuestas a estímulos mecánicos. Los filamentos pueden aplicarse sucesivamente a través de la malla de alambre perpendicularmente a la superficie plantar entre las almohadillas de la tercera y cuarta falanges. La respuesta umbral a los estímulos mecánicos puede determinarse antes de la inflamación de la articulación de la rodilla; 4 horas después de la inflamación para confirmar el desarrollo 20 de hiperalgesia; inmediatamente después de la administración del compuesto de prueba tal como aquellos de fórmula (I), es decir, 5 horas después de la inflamación; y 8, 12 y 24 horas después de la inflamación.

Puede usarse la prueba de Kruskal-Wallis, una prueba no paramétrica, para analizar los efectos para la frecuencia, 25 intensidad y grupo para respuesta a estímulos mecánicos en el nivel inicial, 4 horas después de la inflamación, y después del tratamiento con compuesto (5 horas, 8 horas, 12 horas y 24 horas después de la inflamación). Puede realizarse prueba a posteriori adicional entre grupos usando la prueba del orden con signo de Mann-Whitney. Los datos 30 pueden presentarse como la mediana con los centiles del 25 y el 75. La significancia es $P \leq 0,05$.

Adicionalmente, la marcha del animal u otro comportamiento relacionado con el dolor puede puntuarse como la medida dependiente del efecto doloroso de la artritis sobre la actividad del animal (Hallas B, Lehman S, Bosak A, et 35 al., J Am Osteopath Assoc 1997, 97(4): 207-14). El efecto del fármaco de prueba sobre el comportamiento normal del animal puede cuantificarse de cero, que significa sin respuesta, a tres para alteración incapacitante. Tratamiento analgésico eficaz incluye la indometacina clínicamente usada (Motta AF, et al., Life Sci 2003, 73(15): 1995-2004). Así, el beneficio de los compuestos de fórmula (I) en este modelo predeciría su relevancia clínica.

Ejemplo 9

Modelos inducidos por células de sarcoma de dolor por cáncer de huesos

40 Los compuestos de fórmula (I) pueden probarse en modelos animales de dolor por cáncer de huesos, según métodos previamente documentados y validados, tales como aquellos descritos en la bibliografía científica (El Mouedden M, Meert TF., Pharmacol Biochem Behav, 2005, 82(1): 109-19; Ghilardi JR, et al., J Neurosci 2005, 25(12): 3126-31). En la preparación para la inoculación de células y la inducción de tumor, pueden cultivarse células 45 de sarcoma murino osteolítico (NCTC 2472, Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC), Rockville, MD, EE.UU.) en medio NCTC 135 (Invitrogen) que contiene 10 % de suero de caballo (Gibco) y someterse a pases 2 veces a la semana según las pautas de la ATCC. Para su administración, las células pueden desprendese por raspado y entonces centrifugarse a 1000x g. El sedimento puede suspenderse en medio NCTC 135 nuevo ($2,5 \times 10^6$ células/20 µl) y entonces usarse para la inoculación intramedular del fémur. Pueden usarse ratones C3H/HeNcrI macho (25-30 g, Charles River Labs) en tales experimentos. Despues de la inducción de anestesia general con xilazina (10 mg/kg 50 i.p.) y ketamina (100 mg/kg i.p.), puede rasurarse la pata trasera izquierda y desinfectarse con povidona-yodo seguido de etanol al 70 %. Entonces puede hacerse una incisión superficial de 1 cm sobre la rodilla que cubre la rótula. Entonces puede cortarse el ligamento rotuliano, exponiendo los cóndilos del fémur distal. Puede insertarse una aguja de calibre 23 al nivel de la escotadura intercondílea y el canal intramedular del fémur para crear una cavidad para la inyección de las células. Entonces pueden inyectarse veinte microlitros de medio (animales de 55 referencia) o medio que contiene células tumorales (aproximadamente $2,5 \times 10^6$ células) en la cavidad ósea usando una jeringa. Para prevenir la fuga de células fuera del hueso, el sitio de inyección puede sellarse con acrílico dental y la herida cerrarse con puntos de la piel.

60 Los comportamientos del dolor pueden evaluarse en grupos separados ($n = 6$) de ratones de referencia y de tumor óseo con hiperalgesia confirmada como se evalúa por el comportamiento de elevación espontánea. Los animales pueden probarse para el comportamiento durante un periodo de 3 semanas antes y despues de la inoculación del tumor. Puede registrarse el peso corporal de los ratones durante todo el periodo experimental para ayudar a monitorizar el estado general de salud. Para medir la elevación espontánea, los animales pueden habituarse en un cilindro acrílico transparente de 20 cm de diámetro puesto sobre una superficie horizontal y a partir de aquí 65 observarse durante 4 min para el comportamiento de elevación espontánea de la pata trasera izquierda. Despues de la evaluación del comportamiento de elevación espontánea, los animales pueden ponerse inmediatamente sobre

una barra giratoria para ratones (por ejemplo, ENV-575M Med Associates Inc., GA, EE.UU.) a una velocidad de 16 rpm durante 2 min en la que se puntuó el uso de las articulaciones durante la deambulación forzada: 4=normal; 3=cojera; 2=parcial sin uso de la pata trasera izquierda; 1=sin uso sustancial de la pata trasera izquierda; 0=sin uso de la pata trasera izquierda. La evaluación de alodinia al frío puede hacerse exponiendo la pata trasera ipsilateral del

5 ratón a 5 aplicaciones repetidas de acetona (20 µl) y cuantificando la frecuencia de elevación/lamido y/o duración. La autopsia de la destrucción ósea puede evaluarse por procesamiento de ACT, seguido de barrido usando un sistema tal como el sistema microtomográfico Skyscan 1076 para la obtención de imágenes de animales pequeños (Skyscan 1076), Skyscan, Aartselaar, Bélgica). Los parámetros de histomorfometría medidos de la destrucción ósea pueden correlacionarse posteriormente con los puntos finales del comportamiento.

10 Los efectos antihiperalgésicos, antialodínicos y modificadores de la enfermedad de los compuestos de fórmula (I) pueden probarse en este modelo murino de dolor por cáncer de huesos en grupos separados ($n = 6$ por grupo de dosis). Los animales con hiperalgesia confirmada, como se evalúa por elevación espontánea o provocada por acetona, pueden probarse para su comportamiento, por ejemplo, en los días 15 y 22 después de la inoculación de tumor en el fémur distal antes y 1 h después de la administración sistémica de vehículo (por ejemplo, 10 % de Solutol en agua estéril) o compuestos de fórmula (I). El análisis estadístico puede realizarse por ANOVA unilateral para comparar las mediciones de comportamiento y parámetros del hueso entre los grupos experimentales. Para comparar las mediciones de comportamiento y los parámetros del hueso entre animales de referencia y que llevan tumores, puede usarse la prueba de la U de Mann-Whitney. Los resultados se consideran estadísticamente significativos a $P < 0,05$ (bilateral). Los datos se expresan como media +/- E.E.M.

15 El cáncer de huesos produce un intenso dolor en los seres humanos, imitado en modelos animales de dolor por cáncer de huesos en roedores tales como aquellos descritos anteriormente. Los tratamientos analgésicos que son eficaces en este modelo incluyen inhibidores de COX-2 (Sabino MA, Ghilardi JR, Jongen JL, et al., Cancer Res 2002, 62(24): 7343-9) y altas dosis de morfina (Luger NM, et al., Pain. 2002, 99(3): 397-406), agentes usados clínicamente para el alivio del dolor en pacientes que sufren dolor por cáncer de huesos. Debido a que este modelo imita tan estrechamente el estado de enfermedad humano, el hallazgo de que la alodinia al frío es un síntoma notorio (Lee, Seong, et al., Yonsei Med J 2005, 46(2): 252-9) soporta fuertemente el concepto de que los antagonistas de TRPM8 de la presente invención proporcionarán alivio del dolor asociado a cáncer de huesos humano.

Ejemplo 10

Modelos inducidos por irritantes respiratorios de tos

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden probarse en modelos animales de actividad antitusiva, según métodos previamente documentados y validados, tales como aquellos descritos por: Tanaka, M. y Maruyama, K. J. Pharmacol. Sci. 2005, 99(1), 77-82; Trevisani, M., et al., Throax 2004, 59(9), 769-72; y Hall, E., et al., J. Med. Microbiol. 1999, 48: 95-98. La prueba se realiza en cámaras ventiladas transparentes con un flujo de aire constante de 400 ml/min. El agente tisivo (ácido cítrico 0,25 M o capsaicina 30 mM) puede ser nebulizado mediante un nebulizador miniultrasónico con una salida de 0,4 ml/min. La aparición de tos puede detectarse por medio de un micrófono de alfiler de corbata y confirmarse por la postura característica del animal. Los sonidos de la tos pueden registrarse y guardarse digitalmente. Un observador cegado cuenta posteriormente el número de esfuerzos de tos provocados. En algunos casos, los animales pueden sensibilizarse por exposición previa a ciertos agentes tales como ovoalbúmina. Un compuesto de prueba puede administrarse en el pico de la tos inducida por irritante para evaluar los efectos antitusivos del compuesto. Además, pueden utilizarse pautas profilácticas o de dosificación múltiple para evaluar el compuesto de prueba para la modulación de la aparición y duración de la tos inducida por irritante. Variaciones de estas pruebas predicen los efectos antitusivos de agentes clínicos eficaces, que incluyen antagonistas de NMDA tales como dextrofano y dextrometorfano, opioides tales como codeína, agonistas beta 2 tales como salbutamol y antimuscarínicos tales como ipratropio (Bolser, D.C., et al., Eur. J. Pharmacol. 1995, 277(2-3), 159-64; Braga, P.C. Drugs Exper. Clin. Res. 1994, 20, 199-203). La acción antitusiva del mentol en tanto cobaya como seres humanos, Eccles R., Curr Allergy Asthma Rep 2003, 3(3): 210-4; Laude EA, et al. Pulm Pharmacol. 1994, 7(3): 179-84; Morice AH, et al., Thorax 1994, 49(10): 1024-6) es predictiva de la utilidad clínica de los compuestos de fórmula (I) como agentes antitusivos.

Ejemplo 11

Modelos inducidos por irritantes químicos de picor, dermatitis de contacto, eccema y otras manifestaciones de alergia dérmica, hipersensibilidad y/o inflamación

60 Los compuestos de fórmula (I) pueden probarse en modelos animales de dermatitis de contacto o picor, según métodos previamente documentados y validados, tales como aquellos descritos en la bibliografía científica (Saint-Mezard, P., et al., Eur J Dermatol. 2004, 14(5): 284-95; Thomsen, J.S., et al., J. Exp Dermatol. 2002, 11 (4): 370-5; Weisshaar, E., et al., Arch Dermatol Res 1998, 290(6): 306-11; Wille JJ, et al. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 1999, 12(1-2): 18-27). Pueden sensibilizarse ratones (o especies tales como cobaya o rata) con 25 ml de disolución al 0,5 % de dinitrofluorobenceno (DNFB se diluyó 4:1 en acetona:aceite de oliva inmediatamente antes de la

administración u otros haptones, tales como 12-miristato-13-acetato, cloruro de picrilo, oxazolona, capsaicina, ácido araquidónico, ácido láctico, ácido trans-retinoico o laurilsulfato de sodio) pintada a la piel dorsal o sin tratar (controles). Cinco días después, pueden aplicarse 10 ml de DNFB al 0,2 % (una dosis no irritante) sobre ambos lados de la oreja derecha y la misma cantidad de disolvente solo sobre la oreja izquierda. El espesor de la oreja 5 puede monitorizarse diariamente usando un compás calibrador. Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en el pico de inflamación para evaluar la actividad antialérgica de los compuestos. Además, pueden utilizarse pautas profilácticas o de dosificación múltiple para evaluar el compuesto de prueba para la modulación de la aparición y duración de la actividad antialérgica. Variaciones de estas pruebas pueden predecir la actividad antialérgica y de picor 10 de agentes clínicos eficaces. La capacidad de estos modelos para predecir el efecto terapéutico de los compuestos en afecciones dérmicas humanas está soportada por la capacidad de especie cruzada de la serotonina para inducir picor (Weisshaar E, Gollnick H., Skin Therapy Lett 2000, 5(5): 1-2,5). Adicionalmente, la propiedad de sensibilización al contacto de fármacos comercialmente importantes y la capacidad de los moduladores de canal de iones para prevenir y tratar sensibilización de la piel en estos modelos (Kydonieus A, et al., Proceedings of the International 15 Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials 24th:23-24, 1997) demuestran la utilidad terapéutica de los compuestos de fórmula (I) en la sensibilización dérmica.

Ejemplo 12

Modelos inducidos por irritantes químicos de rinitis y otras manifestaciones de hipersensibilidad y/o inflamación nasal

Los compuestos de fórmula (I) pueden probarse en modelos animales de rinitis, según métodos previamente documentados y validados, tales como aquellos descritos en la bibliografía científica (Hirayama Y, et al., Eur J Pharmacol. 2003, 467(1-3): 197-203; Magyar T, et al. Vaccine 2002, 20(13-14): 1797-802; Tiniakov RL, et al., J Appl Physiol 2003, 94(5): 1821-8). La prueba puede realizarse en ratón, cobaya, perro o ser humano en respuesta a la exposición intranasal a uno o más irritantes tales como aire frío, capsaicina, bradiquinina, histamina, polen, sulfato de dextrano, 2,4-toluilendiisocianato, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida* o ácido acético. En algunos casos, los animales pueden sensibilizarse por exposición previa a ciertos agentes que incluyen, pero no se limitan a, ambrosía u ovoalbúmina. Antes o tras la administración del irritante, el sujeto de prueba pueden recibir, 20 respectivamente, la administración profiláctica o terapéutica una o más veces de compuestos de fórmula (I), o control de vehículo, por la vía enteral o parenteral. Diferencias significativas indicativas de rinitis nasal o sensibilización para los sujetos tratados con el compuesto de prueba en comparación con los sujetos tratados con vehículo pueden ser tomados como evidencia de actividad anti-rinitis. Las variables independientes incluyen dosis, 25 frecuencia y vía de administración, intervalo de tiempo entre la administración de compuesto de prueba profiláctico o terapéutico y exposición al irritante, además de genotipo del sexo y no del sexo del sujeto de prueba. La función íntima de la inflamación neurogénica en estos estados de hipersensibilidad demuestra que los compuestos de fórmula (I) desensibilizan o bloquean la sensibilización subyacente a estos estados de enfermedad.

Ejemplo 13

Modelos inducidos por conflicto de ansiedad, trastorno de pánico y otras respuestas estresantes o fóbicas no adaptativas

Los compuestos de fórmula (I) pueden probarse en modelos animales de ansiedad, trastornos de pánico y otras respuestas no adaptativas, según métodos previamente documentados y validados, tales como aquellos descritos por Cryan y Holmes (Cryan JF, Holmes A., Nat Rev Drug Discov 2005, 4(9): 775-90) o Braw et al. (Y. Braw, et al., Behavioural Brain Research 2006, 167: 261-269). Específicamente, para estudios en ratas, pueden usarse los siguientes aparatos: un área de campo abierto (62 cm×62 cm) encerrada por paredes opacas (30 cm de alto) y el laberinto en cruz consiste en dos brazos abiertos, 50 cm × 10 cm, y dos brazos cerrados, 50 cm × 10 cm × 40 cm 40 con un techo abierto, dispuesto de forma que los dos brazos de cada tipo sean opuestos el uno al otro. El laberinto está elevado a una altura de 70 cm. Las paredes de los brazos cerrados están hechas de plexiglás negro, mientras que los suelos de plexiglás blanco. Pueden analizarse grabaciones de cinta de vídeo usando el sistema 'Observer' (Noldus Information Technology). Una rata sujeto puede sacarse de su jaula hogar, pesarse y colocarse suavemente en el centro del área de campo abierto. Puede dejarse que la rata explore el campo abierto libremente mientras que se graba en vídeo su comportamiento durante 5 min. Después, puede transferirse al laberinto en cruz y ponerse en el centro, mirando a un brazo cerrado. El comportamiento de la rata pueden otra vez ser grabado con vídeo durante 5 min, después de lo cual puede devolverse a su jaula hogar. El aparato puede limpiarse con una disolución al 70 % de etanol entre ratas.

Las medidas del campo abierto y del laberinto en cruz pueden agruparse en dos clases de comportamiento, concretamente los 'comportamientos tipo ansiedad' y la 'actividad'. Las medidas de comportamiento en campo abierto pueden incluir 1) Medidas de ansiedad: % de tiempo en el cuadrado central, % del número de entradas al cuadrado central (del total de cuadrados a los que entra), % de tiempo de congelación, latencia hasta la primera congelación (la congelación se puntúa cuando el sujeto está en un estado inmóvil durante al menos 3 segundos; y 2) 50 Medidas de actividad: Total de cuadrados a los que entra, número de posturas erguidas (de pie sobre las dos patas traseras), latencia para la primera postura erguida. Las medidas del laberinto en cruz pueden incluir 1) Ansiedad: %

de tiempo en los brazos abiertos, % del número de entradas a los brazos abiertos (de las entradas totales), número de bajadas de cabeza sin proteger, latencia a entrar en el brazo abierto; y 2) Actividad: Entradas totales a todos los brazos. Los comportamiento tipo ansiedad y la actividad pueden analizarse por ANOVA unilateral en cada una de las medidas, para cada una de las comparaciones entre sujetos. Los análisis del laberinto en cruz pueden realizarse de un modo similar.

La prueba también puede realizarse en ratón o rata en este modo con el fin de medir la evitación de otros estímulos medioambientales aversivos tales como las pruebas anticonflicto de Geller o Vogel, la prueba de luz/oscuridad y la prueba del tablero agujereado (véase Cryan JF, Holmes A., Nat Rev Drug Discov 2005, 4(9): 775-90). Antes de la exposición ambiental, el sujeto de prueba puede recibir la administración profiláctica una o más veces de los compuestos de fórmula (I), o control de vehículo (por ejemplo, 10 % de Solutol en agua estéril), por vía enteral o parenteral. Puede medirse el tiempo acumulado o número de veces gastado involucrado en el comportamiento aversivo. Diferencias significativas en una o más de estas medidas para los sujetos tratados con el compuesto de prueba en comparación con los sujetos tratados con vehículo pueden tomarse como evidencia de una actividad ansiolítica. Debido a que estos modelos están farmacológicamente validados por la eficacia de ansiolíticos clínicamente útiles (Cryan JF, Holmes A., Nat Rev Drug Discov 2005, 4(9): 775-90), serán útiles para la detección de compuestos ansiolíticos de fórmula (I).

Ejemplo 14

Modelos inducidos por presión de la vejiga e hipertrofia de incontinencia urinaria

Los compuestos de fórmula (I) pueden probarse en modelos animales de incontinencia urinaria según métodos previamente documentados y validados, tales como aquellos descritos por en la bibliografía científica (Kaiser S, Plath T, (metaGen Pharmaceuticals GmbH, Alemania). Patente DE de 2003 N.º 10215321; McMurray G, et al., Br J Pharmacol 2006, 147 Suppl 2: S62-79). TRPM8 se expresa en próstata humana, testículo, túbulos seminíferos, piel del escroto y vejiga inflamada (Stein RJ, et al., J Urol., 2004, 172(3): 1175-8); (Stein RJ, et al., J Urol., 2004, 172(3): 1175-8; Mukerji, et al., BMC Urology 2006, 6:6). La excitación de receptores de TRPM8 mediante enfriamiento o aplicación de mentol produce la contracción en la vejiga y una disminución en el volumen umbral de micción (Tsukimi Y, Mizuyachi K, et al., Urology. 2005, 65(2): 406-10). Para evaluar los compuestos de fórmula (I) para la posible actividad de incontinencia urinaria, ratas Sprague-Dawley se implantan quirúrgicamente con catéteres de vejiga que permiten la administración de fluido (normalmente solución salina) y la monitorización de la presión (usando un transductor de presión). Pueden monitorizarse registros de cistometría con un polígrafo para evaluar el intervalo de vaciamiento, presión umbral, capacidad de la vejiga, distensibilidad de la vejiga y el número de contracciones espontáneas de la vejiga. Por ejemplo, el catéter de vejiga puede conectarse a una bomba de infusión de Harvard, y perfundirse las vejigas durante la noche con solución salina a 2 ml/h. A la mañana siguiente, el catéter de vejiga puede unirse (usando un conector de "T") a un transductor de presión de Statham (Modelo P23Db) y a una bomba de infusión de Harvard. Un vaso de precipitados de plástico unido a un transductor de desplazamiento de fuerza (Grass FTO3) puede ponerse bajo la jaula de la rata para recoger y registrar el volumen de orina. La evaluación cistométrica de la función de la vejiga puede empezarse infundiendo solución salina (20 ml/h) y después de la primera micción la infusión se mantiene durante 20 min. Dos horas después del primer periodo de cistometría, las ratas pueden dosificarse por vía oral con los compuestos de fórmula (I) y se realiza una segunda cistometría entre 30 min y 4 h después de la administración del compuesto de prueba. El vehículo apropiado (por ejemplo, 10 % de Solutol en agua estéril) puede administrarse similarmente a los grupos de ratas que sirvieron de controles y la cistometría puede realizarse en los mismos momentos de tiempo respectivos.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden evaluarse en condiciones de hipertrofia de la vejiga e inestabilidad. Bajo anestesia, se ata una ligadura de seda alrededor de la uretra proximal de roedores produciendo una obstrucción parcial de la salida y posterior desarrollo de vejiga hipertrofizada en el plazo de 6-9 semanas (Woods M, et al., J. Urology. 2001, 166:1142-47). Los registros de cistometría pueden entonces evaluarse como se ha descrito anteriormente. Tales procedimientos preclínicos son sensibles a compuestos que tienen utilidad clínica para el tratamiento de incontinencia urinaria (Soulard C, et al., J Pharmacol Exp Ther 1992, 260(3): 1152-8), y la actividad de compuestos de fórmula (I) en este modelo sería predictiva de utilidad clínica.

Ejemplo 15

Modelo *in vivo* para estados de dolor central potenciados por el frío

La lesión al cerebro o médula espinal, tal como la producida por traumatismo, circulación sanguínea interrumpida y enfermedades neurodegenerativas, frecuentemente provoca una afección de dolor central. Ejemplos de tales lesiones caracterizadas, en parte por, una hipersensibilidad a estímulos fríos incluyen esclerosis múltiple (Morin C, et al., Clin J Pain, 2002, 18(3): 191-5; Svendsen KB, et al., Pain. 2005, 114(3): 473-81), accidente cerebrovascular o isquemia cerebral (Greenspan JD, et al., Pain. 2004, 109(3): 357-66) y lesión de la médula espinal (Defrin R, Ohry A, Blumen N, Urca G., Pain 2001, 89(2-3): 253-63; Defrin R, et al., Brain 2002, 125(Pt 3): 501-10; Finnerup NB, et al., Anesthesiology 2005, 102(5): 1023-30). Cada una de estas afecciones puede ser fácilmente modelada en animales para la evaluación de la capacidad de los compuestos de fórmula (I) para apaciguar el estado hipersensible. Por

ejemplo, puede realizarse una lesión de la médula espinal (SCI) en ratas Sprague-Dawley adultas que tienen un peso corporal de 150-200 g en el momento de la cirugía (Erichsen, et al., Pain 2005, 116: 347-358). Las ratas pueden anestesiarse con hidrato de cloral (300 mg/kg, i.p., Sigma, EE.UU.) y puede insertarse un catéter en la vena yugular. Entonces puede hacerse una incisión de la línea media a lo largo de la espalda para exponer las vértebras T11-L2. Los animales pueden posicionarse debajo de un láser de ión de argón ajustable (Innova modelo 70, Coherent Laser Products Division, CA, EE.UU.) que opera a una longitud de onda de 514 nm con una potencia promedio de 0,17 W. La luz láser puede enfocarse en un haz delgado que cubre la vértebra T13 individual, que puede irradiarse durante 10 min. Inmediatamente antes de la irradiación, puede inyectarse eritrosina B (Aldrich, 32,5 mg/kg disuelta en solución salina al 0,9 %) por vía intravenosa mediante el catéter yugular. Debido al rápido metabolismo de la eritrosina B, la inyección puede repetirse después de 5 min con el fin de mantener concentraciones en sangre adecuadas. Durante la irradiación, la temperatura central del cuerpo puede mantenerse a 37-38 °C por una almohadilla calefactora. Después de la irradiación, la herida puede cerrarse en capas y suturarse junta la piel.

15 Ratas SCI pueden probarse rutinariamente para la presencia de comportamiento tipo dolor 3-4 semanas después de la cirugía. El pelo de los animales puede rasurarse al menos un día antes del examen del dolor umbral cutáneo para evitar la sensibilización de los receptores de la piel. Durante la prueba, las ratas pueden sujetarse suavemente en una posición de pie por el experimentador y el área de los flancos y las extremidades traseras pueden examinarse para hipersensibilidad a la estimulación sensorial. El día de la prueba del fármaco, ratas SCI pueden administrarse 20 con el fármaco según el programa experimental y puede medirse el transcurso de tiempo de los comportamientos tipo dolor. Para probar la presencia de alodinia al frío, puede pulverizarse cloruro de etilo o acetona sobre la piel de los animales, que frecuentemente ha sido previamente determinada que es sensible a la estimulación mecánica por la prueba del filamento de von Fry. La posterior respuesta a la estimulación por el frío puede observarse y clasificarse según la siguiente escala: 0, sin respuesta visible; 1, respuesta localizada (sacudida de la piel) sin vocalización; 2, vocalización transitoria; 3, vocalización sostenida. Puede usarse ANOVA de Kruskal Wallis en 25 rangos para analizar los efectos globales de datos no paramétricos obtenidos en respuesta a la estimulación por el frío tras el pretratamiento con cualquier compuesto de fórmula (I) o vehículo.

Ejemplo 16

30 **Modelo *in vivo* para escalofrío después de anestésico**

El temblor espontáneo después del anestésico que se parece al escalofrío es común durante la recuperación de la anestesia. Los riesgos de los pacientes posoperatorios incluyen un aumento en la tasa metabólica de hasta el 35 400 %, hipoxemia, dehiscencia de la herida, daño dental y alteración de reparaciones quirúrgicas delicadas. La etiología del temblor espontáneo después del anestésico se atribuye comúnmente la mayoría de las veces al escalofrío termorregulador normal en respuesta a hipotermia intraoperatoria. En la mayoría de los quirófanos y las salas de recuperación, el escalofrío está controlado por el uso de humidificadores, mantas térmicas y la inhalación de oxígeno calentado humidificado. Sin embargo, el control farmacológico es una modalidad de tratamiento 40 alternativa eficaz (Bhatnagar S, et al., Anaesth Intensive Care 2001, 29(2):149-54; Tsai YC, Chu KS. Anesth Analg 2001, 93(5):1288-92). Los compuestos de fórmula (I) pueden evaluarse para su capacidad para mitigar las sacudidas inducidas después del anestésico usando modelos animales tales como los descritos por Nikki et al (Nikki P, Tammisto T. Acta Anaesthesiol Scand 1968, 12(3):125-34 y Grahn (Grahn, DA, et al. J Applied Physiology 1996, 81:2547-2554). Por ejemplo, ratas Wistar (macho, que pesan 250-450 g) pueden ser quirúrgicamente implantadas 45 con una matriz de registro de EEG/EMG para evaluar la actividad del temblor después del anestésico. Los electrodos de EEG se localizan bilateralmente 2 mm fuera de la línea central y adyacentes al bregma y lambda. Tras un periodo de recuperación de una semana, pueden monitorizarse las actividades de EEG fronto-occipital, EMG en bruto y EMG integrado, además de tres temperaturas (temperaturas de la piel, rectal y de la manta de agua durante la anestesia), y temperatura ambiente después de la anestesia durante todo el experimento usando termopares de cobre-constantán. Las señales de EEG y EMG pueden registrarse en papel poligráfico (5 mm/s, polígrafo modelo 7E 50 de Grass) y durante la recuperación de la anestesia, el EEG se registra en ordenador en épocas de 10 segundos como tanto sincronizado: amplitud alta (100 µV), frecuencia baja (dominada por 1-4 Hz), actividad característica de sueño de onda lenta (similar a SWS) como desincronizado: amplitud baja (75 µV), frecuencia alta (dominada por 5-15 Hz), característica de sueño lúcido y paradójico (tipo W). La actividad de EMG puede cuantificarse como el 55 voltaje/intervalo de tiempo promedio sumado por procesamiento de la señal de EMG en bruto mediante un integrador (modelo 7P3 de Grass, constante de tiempo 0,5 s). En el día de un experimento, el animal puede colocarse en una caja acrílica pequeña (15 x 15 x 15 cm) y exponerse a un mezcla de vapor de halotano-aire (4 % de halotano). Inmediatamente después de la inducción de la anestesia, el animal puede sacarse del recinto y anestesiarse posteriormente mediante un cono nasal. Tras el cese de la anestesia, pueden evaluarse dos etapas de 60 recuperación: emergencia de la anestesia y restauración de la actividad de comportamiento (recuperación de comportamiento). La emergencia de la anestesia puede definirse como un aumento en la actividad tónica de EMG y un cambio en el EEG de un patrón tipo SWS a un patrón tipo W. Conductualmente, la recuperación se ha producido cuando el animal se levanta de una posición decúbito prono e inicia movimientos coordinados. Los intervalos de tiempo desde la terminación de la anestesia hasta la emergencia y la recuperación del comportamiento pueden 65 medirse en todos los animales. Los datos del intervalo de tiempo pueden someterse a un análisis de medidas repetidas de la varianza, y puede emplearse el método de Scheffe para probar diferencias entre pares de medias.

Ejemplo 17**Ensayos de pinza de parche de TRPM8**

- 5 Para los experimentos de pincha de parche, se transfectan establemente células HEK293 con TRPM8 canino y se cultivan en DMEM complementado con 10 % de suero bovino fetal, 100 unidades/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina y 1 mg/ml de G418. Las células se mantienen a 37 °C y en 5 % de CO₂.
- 10 La disolución extracelular contiene (en mM): NaCl, 132; EGTA, 1; KCl, 5,4; MgCl₂, 0,8; HEPES, 10; glucosa, 10; pH=7,4. Los registros se realizan usando la técnica de pinza de parche de célula completa convencional, 1-2 días después de sembrar las células sobre cubreobjetos de vidrio a densidades apropiadas para el registro de células individuales. Las corrientes se amplifican por un amplificador de pinza de parche y se filtran a 2 kHz (Axopatch 200B, Molecular Devices, Union City, CA). Se aplica mentol (100 µM) a la célula a 0,5 ml/min mediante un sistema de perfusión alimentado por gravedad. Los registros que implican la activación del mentol se realizan a 22 °C.
- 15 En experimentos donde se varían las temperaturas, las rampas de temperatura se generan enfriando el perfundido en un enfriador en línea (modelo SC-20, Warner Instruments, Hamden, CT) controlado por un controlador de temperatura (Modelo CL-100, Warner Instruments). La temperatura en la proximidad de la celda registrada se mide con una termo-microsonda en miniatura hecha a medida conectada a un termómetro de monitorización (Modelo TH-8, Physitemp, Clifton, NJ), y se muestrea usando Digidata 1322A y pClamp 9.0 (Molecular Devices), ya que son las 20 corrientes simultáneamente medidas en el modo de pinza de parche de célula completa. La corriente se muestrea continuamente (a 100 Hz) a un potencial de mantenimiento de -60 mV.
- 25 Los compuestos de fórmula (I) se diluyen a partir de disoluciones madre de DMSO 10 mM (guardadas a -20 °C) en una disolución extracelular que tanto contiene mentol 100 µM como se somete a enfriamiento. Las concentraciones crecientes de un compuesto se aplican a una célula de un modo acumulado y se miden las respuestas dependientes de la concentración después de lograr la activación en estado estacionario por tanto mentol 100 µM como enfriamiento a 10 °C. Se aplica una concentración saturante de un antagonista de referencia al final de un 30 experimento (tanto en presencia de mentol 100 µM como a 10 °C de temperatura) para establecer el nivel inicial del que se restan todas las otras mediciones.
- 35 El porcentaje de inhibición por un compuesto se calcula del siguiente modo: $100 \times (1 - I_{comp}/I_0)$; donde I_{comp} y I_0 son las amplitudes de corriente en estado estacionario en tanto presencia como ausencia de una concentración de compuestos de fórmula (I). Los datos de concentración-respuesta se ajustan a una función logística del siguiente modo: $R = 100/(1+c/Cl_{50})^p$; donde, R es el porcentaje de inhibición, p es el coeficiente de Hill y c es la concentración de compuestos de fórmula (I).

Ejemplo 18**Ensayo funcional de TRPM8 de rata y humano *in vitro***

- 40 Para la expresión funcional de TRPM8, los ADNc de longitud completa que codifican TRPM8 humano y de rata se subclonan en vectores de expresión de mamífero pCI-NEO. Las construcciones de expresión se transfecstan 45 transitoriamente en células HEK293 según las instrucciones del reactivo de transfección FuGENE 6® (ROCHE). Células HEK293 se cultivan rutinariamente como monocapas en medio esencial mínimo de Dulbecco complementado con 10 % de FBS, L-glutamina 1 mM, 100 unidades/ml de penicilina y 100 ug/ml de estreptomicina. Las células se mantienen en 5 % de CO₂ a 37 °C. En el plazo de veinticuatro horas, TRPM8 humano y de rata 50 transfecstado transitoriamente se siembra en placas de 384 pocillos recubiertas con poli-D-lisina de base clara (BD Biosciences, NJ, EE.UU.) a una densidad de 10.000 células por pocillo en medio de cultivo y se cultivan durante la noche. Al día siguiente, todo el medio se quita y las células se incuban con 52 µl de 0,5 X colorante Calcium 3 (Molecular Devices) preparado en tampón de ensayo completo que contiene HEPES 20 mM, 0,1 % de BSA y probenecid 2,5 mM a 37 °C durante treinta y cinco minutos. Las células se incuban entonces durante quince minutos adicionales a temperatura ambiente antes de iniciar los experimentos. Tras la incubación, las placas se insertan en 55 un instrumento FDSS, donde las células se expusieron a compuestos de fórmula (I) (a concentraciones variables) y se mide Ca²⁺ intracelular durante 5 min antes de la adición de icilina 100 nM. Se determinan los valores de Cl₅₀ para compuestos de los compuestos de fórmula (I) a partir de estudios de respuesta a dosis de ocho puntos.
- 60 La máxima intensidad de fluorescencia (FI) lograda tras la adición de icilina se exporta de FDSS y se analiza adicionalmente usando GraphPad Prism 3.02 (Graph Pad Software Inc., CA, EE.UU.). La FI basal se resta antes de normalizar los datos al porcentaje de respuesta máxima. Se analizan las curvas de respuesta a dosis del promedio de pocillos por cuadruplicado para cada punto de datos usando regresión no lineal de tanto respuesta a dosis sigmoide como respuesta a dosis sigmoide (pendiente variable). Finalmente, se calculan los valores de Cl₅₀ con la 65 curva de dosis de ajuste óptimo determinada por Prism.

Ejemplo 19

Respuestas de hipertensor cardiovascular provocado por el frío

Los compuestos de fórmula (I) pueden probarse en animales y seres humanos para su capacidad para mitigar las respuestas de hipertensor cardiovascular provocadas por la exposición al frío. El frío ambiental estacional está directamente asociado a tensión arterial elevada y un aumento de la incidencia de eventos coronarios en poblaciones humanas en el mundo (Barnett, AG et al. J Epidemiol Community Heath. 2005, 59:551-557). La prueba de hipertensor al frío clínico evalúa los cambios en la tensión arterial (BP) y la percepción de dolor por frío durante una inmersión de 2-3 minutos de una mano en agua con hielo. Esta prueba puede utilizarse para caracterizar compuestos analgésicos (Koltzenberg M et al., Pain. 2006, 126(1-3): 165-74) y para evaluar la hipersensibilidad al frío (Desmeules JA et al., Arthritis Rheum. 2003, 48(5):1420-9). Los compuestos de fórmula (I) pueden ser estudiados en un paradigma de hipertensor al frío en rata anestesiada para determinar si el antagonismo de TRPM8 interferiría con la respuesta hipertensora de la tensión arterial a la estimulación por el frío de las patas delanteras. Ratas Sprague-Dawley macho (300-450 g) anestesiadas con pentobarbital sódico se equipan con un catéter yugular y un transductor permanente de presión de la arteria carótida. El vehículo (10 % de Solutol en agua) o compuesto de prueba se infunde (1 ml/kg) durante un minuto a través del catéter intravenoso. Diez minutos después ambas extremidades delanteras se entran en hielo picado durante 5 minutos. El porcentaje de cambios en la tensión arterial media en respuesta a este estímulo frío se calcula para pretratamientos de vehículo y compuesto de prueba. El porcentaje de inhibición atribuido al tratamiento con compuesto de prueba se determina entonces usando la siguiente fórmula: % de inhibición = [1- (% de cambio en BP provocado por el frío después del compuesto de prueba / (% de cambio en BP provocado por el frío después del vehículo))] x 100.

Aunque la anterior memoria descriptiva enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el fin de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención engloba todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

30

35

40

45

50

55

60

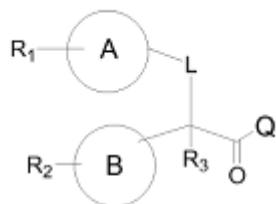
65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5

10



15

en la que

A es fenilo, tienilo o ciclohexilo; o, cuando A es fenilo, L es $-(CH_2)_mN(R_4)(CH_2)_n-$, y R₁ y L están unidos a átomos de carbono adyacentes de fenilo, R₁ y R₄ se toman opcionalmente con los átomos a los que están unidos para formar dihidroindolilo o 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il;

R₁ es uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo (C₁₋₄), metoxicarbonilo, flúor, cloro y ciano;

B está seleccionado del grupo que consiste en arilo C₆₋₁₀, benzotiofenilo, azabenzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo, dihidrobenzofuranilo y piridinilo;

R₂ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cloro, bromo y ciano;

y R₂ es opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilamino, alquil C₁₋₄-aminocarbonilo, trifluorometilo, fenilo, pirimidin-5-il, N-morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, imidazolilo, 4-(3,6-dihidro-2H-piridin-4-il) opcionalmente sustituido en el nitrógeno con *t*-butoxicarbonilo, e hidroxialquilo (C₁₋₄);

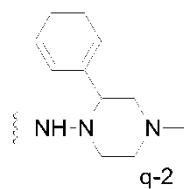
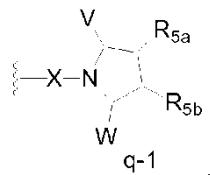
en el que el fenilo de R₂ está opcionalmente sustituido con carboxi o tetrazolilo;

L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$ o $-CH_2-$; en la que m y n son independientemente 0 o 1, de forma que la suma de m+n no sea superior a 1; y en la que Z es O o NR₄; a condición de que cuando Z sea O, A sea fenilo;

R₃ es hidrógeno o metilo; o, cuando A es fenilo y Z es NR₄, R₃ se toma opcionalmente con R₁ para formar un tetrahidroquinolinilo;

R₄ es hidrógeno, metilo o metilcarbonilo;

Q es

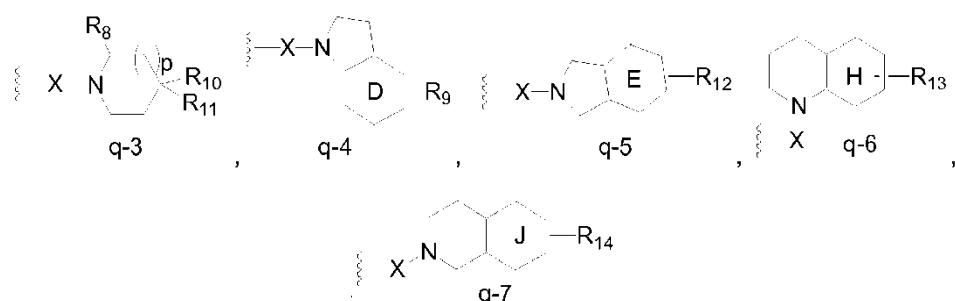


40

en la que s es 1, R₆ es alquilo C₁₋₄ y R₇ es fenilo sin sustituir,

45

o



en la que

X es un enlace directo;

p es 1;

5 y D, E, H y J son benzo o pirido;

W es fenilo, fenilmetilo, fenilaminometilo o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, tiazolilo, furanilo, indolilo y tienilo; en el que el fenilo de W está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo (C₁₋₄), flúor, cloro, bromo, amino, di(alquil C₁₋₄)amino, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilamino, carboxi y trifluorometilo; y

10 en el que el piridinilo de W está opcionalmente sustituido con bromo;

o, W es hidrógeno, y uno de R_{5a} y R_{5b} es fenilo; V es hidrógeno, alcoxi C₁₋₄-carbonilo o hidroxialquilo (C₁₋₄); y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

15 R₈ es hidrógeno, fenilo o fenilmetilo; y R₁₀ es hidrógeno; o R₁₀ es fenilo o piridinilo cuando R₈ es hidrógeno;

R₁₁ es hidrógeno o hidroxi;

R₉, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y flúor;

a condición de que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de

20 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_{n-}, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-2, s es 1, R₆ es metilo, y R₇ es fenilo;

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es hidrógeno, B es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_{n-}, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-2, s es 1, R₆ es metilo, y R₇ es fenilo;

25 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-ciano, B es fenilo, R₂ es 2-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_{n-}, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-bromo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_{n-}, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

30 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_{n-}, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es quinolin-3-ilo, R₂ es hidrógeno, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_{n-}, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

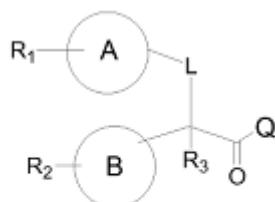
35 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 3,4-diflúor, B es benzotiofen-2-ilo, R₂ es 3-metilo, L es -CH₂-, R₃ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es hidrógeno, y R₅ es hidrógeno;

y

40 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-(2-carboxi)-fenilo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_{n-}, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

45 y enantiómeros, diaestereómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1,



Formula (I)

en la que

50 A es fenilo; o, cuando A es fenilo, L es -(CH₂)_mN(R₄)(CH₂)_{n-}, y R₁ y L están unidos a átomos de carbono adyacentes de fenilo, R₁ y R₄ se toman opcionalmente con los átomos a los que están unidos para formar dihidroindolilo;

R₁ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, metoxicarbonilo y flúor;

55 B está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, benzotiofenilo, azabenzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo sin sustituir, dihidrobenzofuranilo y piridinilo sustituido;

R₂ es un sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cloro, bromo y ciano;

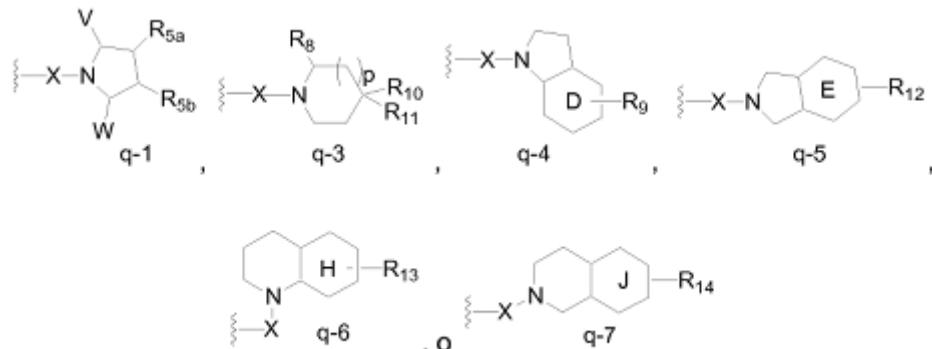
5 y R₂ es opcionalmente un sustituyente adicional seleccionado del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄-carbonilo, metilcarbonilamino, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con 4-carboxi, pirimidin-5-ilo, N-morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, imidazolilo, 4-(3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo) opcionalmente sustituido en el nitrógeno con t-butoxicarbonilo, e hidroximetilo;

L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n- o -CH₂-; en la que m y n son independientemente 0 o 1, de forma que la suma de m+n no sea superior a 1; y Z es NR₄;

10 R₃ es hidrógeno;

R₄ es hidrógeno o metilo;

Q es



en la que

30 X es un enlace directo;

p es 1;

y D, E, H y J son benzo o pirido;

35 W es fenilo o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, tiazolilo, furanilo y tienilo; en el que el fenilo de W está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroximetilo, flúor, cloro, bromo, amino, di(alquil C₁₋₄)amino, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilamino, carboxi y trifluorometilo; y en el que el piridinilo de W está opcionalmente sustituido con bromo;

40 V es hidrógeno, alcoxi C₁₋₂-carbonilo o hidroximetilo; y

R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

R₈ es hidrógeno y R₁₀ es fenilo o piridinilo; o R₈ es fenilo y R₁₀ es hidrógeno;

R₁₁ es hidrógeno o hidroxi;

R₉, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o metilo;

45 a condición de que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-bromo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

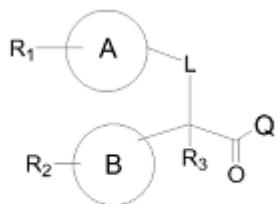
50 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es quinolín-3-ilo, R₂ es hidrógeno, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

55 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 3,4-diflúor, B es benzotiofen-2-ilo, R₂ es 3-metilo, L es -CH₂-, R₃ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno; y enantiómeros, diaestereómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1,

60

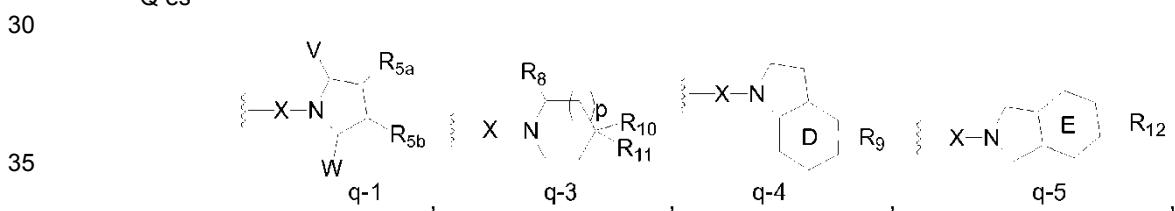
65



10 Formula (I)

en la que

- 15 A es fenilo; o, cuando A es fenilo, L es $-(CH_2)_mN(R_4)(CH_2)_n-$, y R₁ y L están unidos a átomos de carbono adyacentes de fenilo, R₁ y R₄ se toman opcionalmente con los átomos a los que están unidos para formar dihidroindolilo;
- 20 R₁ es uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, toxicarbonilo, metoxi y flúor;
- 25 B está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, benzotiofenilo, azabenzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo sin sustituir, dihidrobenzofuranilo y piridinilo sustituido;
- R₂ es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cloro, bromo, ciano, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, metilcarbonilamino, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con 4-carboxi, pirimidin-5-ilo, N-morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, imidazolilo, 4-(3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo) sustituido en el nitrógeno con t-butoxicarbonilo, e hidroximetilo;
- L es $-(CH_2)_mZ-(CH_2)_n-$ o $-CH_2-$; en la que m y n son 0, y Z es NR₄;
- R₃ es hidrógeno;
- R₄ es hidrógeno o metilo;
- Q es



o



en la que

- 50 X es un enlace directo;
- p es 1;
- y D, E y J son benzo;
- 55 W es fenilo o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, tiazolilo, furanilo y tienilo; en el que el fenilo de W está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, hidroximetilo, flúor, cloro, bromo, amino, di(alquil C₁₋₄)amino, alcoxi C₁₋₂-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilamino, carboxi y trifluorometilo; y en el que el piridinilo de W está opcionalmente sustituido con bromo;
- V es hidrógeno, alcoxi C₁₋₂-carbonilo o hidroximetilo; y
- R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;
- 60 R₈ es hidrógeno y R₁₀ es piridinilo; o, R₈ es fenilo y R₁₀ es hidrógeno;
- R₁₁ es hidrógeno o hidroxi;
- R₉, R₁₂, R₁₃ y R₁₄ son independientemente hidrógeno;
- 65 a condición de que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-bromo, L es $-(CH_2)_mZ-(CH_2)_n-$, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a}

y R_{5b} son hidrógeno;

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

5 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es quinolin-3-ilo, R₂ es hidrógeno, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

10 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 3,4-diflúor, B es benzotiofen-2-ilo, R₂ es 3-metilo, L es -CH₂-, R₃ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno; y enantiómeros, diaestereómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1,



Formula (I)

25 en la que

A es fenilo; o, cuando A es fenilo, L es -(CH₂)_mN(R₄)(CH₂)_n-, y R₁ y L están unidos a átomos de carbono adyacentes de fenilo, R₁ y R₄ se toman opcionalmente con los átomos a los que están unidos para formar dihidroindolilo;

30 R₁ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, metoxicarbonilo, 2-metoxi, flúor y di-flúor;

B está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, benzotiofenilo, azabenzotiofenilo, benzotiazolilo, quinolinilo sin sustituir, dihidrobenzofuranilo y piridinilo sustituido;

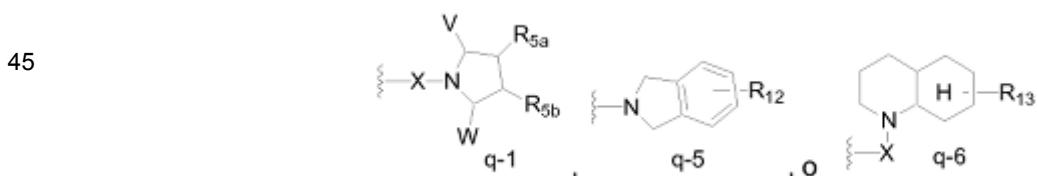
35 R₂ es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cloro, bromo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, metilcarbonilamino, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido con 4-carboxi, pirimidin-5-ilo, N-morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, imidazolilo, 4-(3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo) sustituido en el nitrógeno con t-butoxicarbonilo, e hidroximetilo;

40 L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n- o -CH₂-; en la que m y n son 0, y Z es NR₄;

R₃ es hidrógeno;

R₄ es hidrógeno o metilo;

Q es



en la que X es un enlace directo y E y H son benzo;

W es fenilo o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, tiazolilo, furanilo y tienilo; en el que el fenilo de W está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, hidroximetilo, flúor, cloro, bromo, amino, di(alquil C₁₋₄)amino, alcoxi C₁₋₂-carbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilamino, carboxi y trifluorometilo; y

55 en el que el piridinilo de W está opcionalmente sustituido con bromo;

V es hidrógeno, alcoxi C₁₋₂-carbonilo o hidroximetilo; y

R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno;

60 a condición de que un compuesto de fórmula (I) sea distinto de

un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es fenilo, R₂ es 4-bromo, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

65 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-flúor, B es quinolin-3-ilo, R₂ es hidrógeno, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es

hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

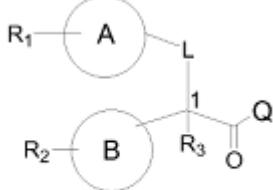
un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 3,4-difluor, B es benzotiofen-2-ilo, R₂ es 3-metilo, L es -CH₂-, R₃ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

y

5 un compuesto en el que A es fenilo, R₁ es 2-fluor, B es fenilo, R₂ es 4-cloro, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m y n son 0, Z es NR₄, R₃ es hidrógeno, R₄ es hidrógeno, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es hidrógeno, y R_{5a} y R_{5b} son hidrógeno;

y enantiómeros, diaestereómeros, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 5. Un compuesto de fórmula (I)



20

Formula (I)

seleccionado del grupo que consiste en

25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*SR);

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*RS);

30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilmetilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,*SR);

40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*SR);

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*RS);

45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilamino-metilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);

50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es H, V es H, y R_{5a} es fenilo, y R_{5b} es H (RS,RS);

55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

- | | |
|----|--|
| | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,3-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS); |
| 5 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,5-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS); |
| 10 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,5-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS); |
| 15 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,5-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS); |
| 20 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S); |
| 25 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,R); |
| 30 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 3-metilo, B es benzotiofen-2-ilo, L es -CH ₂ -, R ₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS); |
| 35 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-dimetilamino-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS); |
| 40 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S); |
| 45 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S); |
| 50 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 1, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S*S); |
| 55 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S); |
| 60 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S); |
| 65 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,*S); |

- (CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ se toma con R₁ para formar un tetrahidroquinolin-2-ilo, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,R);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,R);
- 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-4-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,*R);
- 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-(1-hidroxi-1-metil-etilo), A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es O, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -CH₂-, R₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-2-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,R);
- 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,R);
- 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es H, B es piridin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es H, B es piridin-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-hidroximetilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo,

- V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-metoxicarbonil-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-metoxicarbonil-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-carboxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-carboxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar 2,3-dihidroindol-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar 2,3-dihidroindol-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es metilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es metilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*SR);
- 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es S-hidroximetilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,R);
- 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es S-hidroximetilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,R);
- 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es S-hidroximetilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,R);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es S-hidroximetilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,R);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es S-hidroximetilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es R-hidroximetilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es S-hidroximetilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);

	hidroximetilo, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,R); un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -CH ₂ - , R ₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
5	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n -, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
10	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es N-metilo, B es indol-3-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n -, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*RS,*SR);
15	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n -, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S);
20	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n -, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
25	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -CH ₂ - , R ₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
30	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es indol-3-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n -, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*SR,*SR);
35	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n -, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S);
40	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -CH ₂ - , R ₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
45	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-(piridin-2-ilo), B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n -, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
50	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n -, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-dimetilaminofenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
55	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n -, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S);
60	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n -, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
65	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n -, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S);

- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -CH₂-, R₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,*SR);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-dimetilamino-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-dimetilamino-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar un 2,3-dihidro-indol-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar un 2,3-dihidro-indol-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es H, B es 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es H, B es fenilo, L es -CH₂-, R₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-7-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-(piridin-3-ilo), B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es H, B es 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-etoxicarbonilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-pirimidin-5-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-amino-fenilo, V es

- H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-N-morfolino, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-4-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-(4-carboxi)-fenilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-(N-t-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo), B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-3-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-imidazol-1-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-(3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo), B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*SR);
 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,*SR);
 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-amino-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-fenilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-fenilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro-3-metoxicarbonilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-(3-carboxi)-fenilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 3-metoxicarbonilo, A es fenilo, R₂ es H, B es 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H

- H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,R);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,R);
- 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-metilcarbonilamino-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es metilcarbonilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (S,S);
- 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es 2-tieno[2,3-*b*]piridin-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-2-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,*SR);
- 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-metoxicarbonilfenilo, V es H, y R₅ es H (RS,RS);
- 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-carboxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-carboxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,*SR);
- 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es 2-tieno[2,3-*b*]piridin-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R₅ y R_{5b} son H (*SR,*SR);
- 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es 2-tieno[2,3-*b*]piridin-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*SR);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-2-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*SR);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-2-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-N-piperidinilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-

- fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-N-piperidinilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxifenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-(4-carboxi)-fenilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluorofenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-metilo, B es benzotiazol-6-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluorofenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-metilo, B es benzotiazol-6-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluorofenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-imidazol-1-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-3-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 5-bromo-piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,*SR);
- 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 5-bromo-piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*SR);
- 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-dimetilaminofenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-carboxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,R);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-(4-carboxi)-fenilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-clorofenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-metoxicarbonil-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-metoxicarbonil-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-carboxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-(4-1*H*-tetrazol-5-il-fenil), B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluorofenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 6-t-butilo, B es piridin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluorofenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 6-t-butilo, B es piridin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluorofenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);

- es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 6-t-butilo, B es piridin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-N-morfolinilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-N-morfolinilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (S,S);
 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-N-morfolinilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 2-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,*S);
 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-metilaminocarbonilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-2, X es un enlace directo, R₇ es fenilo, s es 1, y R₆ es metilo (*RS,*SR);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-3, X es un enlace directo, p es 1, R₈ es H, R₁₀ es fenilo, y R₁₁ es hidroxi (RS);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-3, X es un enlace directo, p es 1, R₈ es H, R₁₀ es piridin-2-ilo, y R₁₁ es hidroxi (RS);
 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-3, X es un enlace directo, p es 1, R₈ es fenilo, R₁₀ es H, y R₁₁ es H (RS,RS);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-3, X es un enlace directo, p es 1, R₈ es fenilmetilo, R₁₀ es H, y R₁₁ es H (RS,RS);
 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-3, X es un enlace directo, p es 2, R₈ es fenilo, R₁₀ es H, y R₁₁ es H (RS,RS);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-3, X es un enlace directo, p es 1, R₈ es fenilo, R₁₀ es H, y R₁₁ es H (RS,RS);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-4, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es H (RS);

- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-4, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es 7-metilo (RS);

5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-4, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es H (RS);

10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-metilo, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-4, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es H (RS);

15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-4, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es H (RS);

20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-cloro, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-4, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es H (RS);

25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 4-cloro, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-4, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es H (RS);

30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es ciclohexilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-4, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es H (RS);

35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar 2,3-dihidroindol-1-ilo, Q es q-4, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es H (RS);

40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);

45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);

50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-metoxi, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);

55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 4-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);

60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);

65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);

- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 4-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 4-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es 4-flúor (RS);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,4-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,4-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es 4-flúor (RS);
- 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 4-metoxi, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es 4-flúor (RS);
- 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,3-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,5-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 3-metilo, B es benzotiofen-2-ilo, L es -CH₂-, R₃ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ se toma con R₁ para formar tetrahidroquinolin-2-ilo, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -CH₂-, R₃ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar 2,3-dihidroindol-1-ilo, Q es q-5, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es H;
- 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es hidrógeno, Q es q-6, X es un enlace directo, H es benzo, y R₁₃ es H (RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es hidrógeno, Q es q-6, X es un enlace directo, H es benzo, y R₁₃ es H (RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es hidrógeno, Q es q-6, X es un enlace directo, H es benzo, y R₁₃ es H (RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es pirido para formar 5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilo como Q, y R₁₂ es H (RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS,S);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L

es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-7, X es un enlace directo, J es benzo, y R₁₄ es H (RS);

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-7, X es un enlace directo, J es benzo, y R₁₄ es H (RS);

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-7, X es un enlace directo, J es benzo, y R₁₄ es H (RS);

y

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 1, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-7, X es un enlace directo, J es benzo, y R₁₄ es H (RS);

y enantiómeros, diaestereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 6. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 5

seleccionado del grupo que consiste en

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-*t*-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS *RS);

y R_{5a} son H, R₃, R₄), un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-*t*-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS, RS).

R₅₀ son H (*RS, *RS); un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS, *RS);

y R_{5a} son CH₃ (RS, RS), un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-*t*-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS RS);

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS RS);

11, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS, RS);

y $\text{F}_3\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}_1$ ($\text{R}_1=\text{H}$),
un compuesto de fórmula (I) en la que R_1 es H, A es fenilo, R_2 es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR_4^+ , L es $-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R_3 es H, R_4 es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS, RS'):

y $R_3 = R_5$, son H (RS, RS); un compuesto de fórmula (I) en la que R_1 es H, A es fenilo, R_2 es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR_4 , L es - $(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m es 0, n es 0, R_3 es H, R_4 es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS, RS);

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,*R);

, un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,*R);

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es tien-2-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es indol-2-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*RS):

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-4-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

y R_3 y R_5 , son H, R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es - $(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-bromo-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-trifluorometil-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*RS);

un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -

	(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-trifluorometil-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*RS,*SR);
5	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metilo-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
10	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
15	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,*R);
20	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,*S);
25	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,*R);
30	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es tiazol-2-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
35	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es furano-2-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
40	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-4-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
45	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-2-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*RS,*SR);
50	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-ciano, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
55	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,*S);
60	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
65	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es H, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);

- | | |
|----|--|
| | (CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS); |
| 5 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS); |
| 10 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS); |
| 15 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,*S); |
| 20 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R ₅ es H (RS,*S); |
| 25 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,*S); |
| 30 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,*R); |
| 35 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S); |
| 40 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S); |
| 45 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S); |
| 50 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S); |
| 55 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S); |
| 60 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,3-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*SR,*RS); |
| 65 | un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,3-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*SR,*RS); |

	(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
5	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,3-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
10	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,5-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
15	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,5-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
20	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,5-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
25	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
30	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,R);
35	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es 3-metilo, B es benzotiofen-2-ilo, L es -CH ₂ -, R ₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
40	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-dimetilamino-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
45	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-fluor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
50	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
55	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-eticocarbonilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
60	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-eticocarbonilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S);
65	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S);

	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es R-hidroximetilo, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S);
5	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es R-hidroximetilo, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S);
10	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es S-hidroximetilo, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,R);
15	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
20	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es N-metilo, B es indol-3-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*RS,*SR);
25	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S);
30	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
35	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -CH ₂ -, R ₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
40	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es N-metilo, B es indol-3-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*SR,*SR);
45	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-dimetilaminofenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
50	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
55	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R ₅ es H (*R,S);
60	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-isopropilaminocarbonilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
65	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-isopropilaminocarbonilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);

- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-metilaminocarbonilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);

5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-amino-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -CH₂-, R₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -CH₂-, R₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,*SR);

25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-dimetilamino-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-dimetilamino-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar un 2,3-dihidro-indol-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);

45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar un 2,3-dihidro-indol-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);

50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);

55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);

60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);

65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es H, B es fenilo, L es -CH₂-, R₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);

70 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-7-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

75 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-(piridin-3-ilo), B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

80 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es H, B es 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);

85 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-eticocarbonilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

90 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-fluor, A es fenilo, R₂ es 4-pirimidin-5-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-amino-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-N-morfolino, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-4-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-(4-carboxi)-fenilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-3-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-imidazol-1-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-fenilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-fenilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R₅ es H (*S,S);
- 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro-3-metoxicarbonilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,R);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-amino-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es 2-tieno[2,3-b]piridin-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-2-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 15 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-4-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,*SR);
- 20 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-metoxicarbonil-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 25 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-metoxicarbonil-fenilo, V es H, y R₅ es H (RS,RS);
- 30 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-carboxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 35 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-carboxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,*SR);
- 40 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es 2-tieno[2,3-b]piridin-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*SR);
- 45 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es 2-tieno[2,3-b]piridin-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-2-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,*SR);
- 50 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-N-piperidinilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 55 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-N-piperidinilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxiceno-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 60 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-(4-carboxi)-fenilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 65 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 65 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- 65 70 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-metilo, B es benzotiazol-6-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 65 75 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-metilo, B es benzotiazol-6-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- 65 80 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-imidazol-1-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 65 85 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-3-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);

- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 5-bromo-piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 5-bromo-piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*SR,*SR);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 5-bromo-piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*SR);
- 15 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-metoxicarbonil-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-dimetilamino-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,R);
- 20 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-carboxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-(4-carboxi)-fenilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 30 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-metoxicarbonil-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-metoxicarbonil-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 40 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 6-t-butilo, B es piridin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 45 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 6-t-butilo, B es piridin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 50 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-N-morfolinilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 55 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-N-morfolinilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (S,S);
- 60 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 65 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-3, X es un enlace directo, p es 1, R₈ es H, R₁₀ es piridin-2-ilo, y R₁₁ es hidroxi (RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-3, X es un enlace directo, p es 1, R₈ es fenilo, R₁₀ es H, y R₁₁ es H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-3, X es un enlace directo, p es 1, R₈ es fenilo, R₁₀ es H, y R₁₁ es H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-4, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es H (RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-4, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es H (RS);
- 65 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-metilo, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄,

- L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-4, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es H (RS);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m es 0, n es 1, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-4, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es H (RS);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar 2,3-dihidroindol-1-il, Q es q-4, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es H (RS);
- 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 4-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 3-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m es 1, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,4-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,4-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 4-metoxi, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,5-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 3-metilo, B es benzotiofen-2-il, L es $-CH_2-$, R₃ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es $-CH_2-$,

- R₃ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS); un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es metilo, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar 2,3-dihidroindol-1-ilo, Q es q-5, X es un enlace directo, D es benzo, y R₉ es H;
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es hidrógeno, Q es q-6, X es un enlace directo, H es benzo, y R₁₃ es H (RS);
- 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es hidrógeno, Q es q-6, X es un enlace directo, H es benzo, y R₁₃ es H (RS);
- 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es hidrógeno, Q es q-6, X es un enlace directo, H es benzo, y R₁₃ es H (RS);
- 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es pirido para formar 5,7-dihidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilo como Q, y R₁₂ es H (RS);
- 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS,S);
- y
40 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-7, X es un enlace directo, J es benzo, y R₁₄ es H (RS);
- 45 y enantiómeros, diaestereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

40 7. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 5,

45 seleccionado del grupo que consiste en

- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*RS);
- 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*RS);
- 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-t-butilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H,

- H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,*S);
 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,*R);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-ciano, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es NH, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-metoxi, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 4-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*RS);
- 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 3-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 3-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 1, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es

	y R _{5b} son H (RS,RS);
5	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,5-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
10	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,5-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
15	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,5-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
20	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,5-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
25	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,R);
30	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 3-metilo, B es benzotiofen-2-ilo, L es -CH ₂ -, R ₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
35	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-dimetilaminofenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
40	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
45	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R ₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
50	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-eticarbonilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
55	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-eticarbonilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S);
60	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S);
65	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S);

- (CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,R);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es metoxicarbonilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-hidroximetilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-metoxicarbonil-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-carboxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar 2,3-dihidroindol-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar 2,3-dihidroindol-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es S-hidroximetilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,R);
- 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es S-hidroximetilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,R);
- 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es R-hidroximetilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es fenilo, V es R-hidroximetilo, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -CH₂-, R₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es N-metilo, B es indol-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*RS,*SR);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR₄, L es -

	(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S);
5	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
10	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -CH ₂ -, R ₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
15	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es N-metilo, B es indol-3-il, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*SR,*SR);
20	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es quinolin-6-il, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S);
25	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -CH ₂ -, R ₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
30	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,3-diflúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -CH ₂ -, R ₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
35	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es 2,3-dihidro-benzofuran-5-il, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
40	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-(piridin-2-il), B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
45	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-il, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S);
50	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-il, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
55	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R ₂ es 4-isopropilaminocarbonilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
60	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2,6-diflúor, A es fenilo, R ₂ es 4-isopropilaminocarbonilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
65	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es -CH ₂ -, R ₃ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);

- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar un 2,3-dihidro-indol-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es n/a, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ se toma con R₁ para formar un 2,3-dihidro-indol-1-ilo, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 15 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxi-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- 20 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 25 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 30 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-(piridin-3-ilo), B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 35 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-ethoxicarbonilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 40 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-pirimidin-5-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 45 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 50 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-N-morfolino, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 55 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-4-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 60 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-(4-carboxi)-fenilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 65 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*S,S);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-(N-t-butoxicarbonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-ilo), B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-piridin-3-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es -(CH₂)_m-Z-(CH₂)_n-, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-imidazol-1-ilo, B es fenilo, Z es NR₄, L

	es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
5	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*RS,*SR);
10	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*SR,*SR);
15	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-amino-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
20	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 2-fenilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S);
25	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 2-fenilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
30	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S);
35	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es quinolin-6-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,R);
40	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 3-metilcarbonilamino-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
45	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 4-metilcarbonilamino-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
50	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-3-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
55	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es 2-tieno[2,3-b]piridin-2-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
60	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-2-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*SR,*SR);
65	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR ₄ , L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z-}(\text{CH}_2)_n$, m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-4-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*RS,*SR);

	NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluorofenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*SR,*SR);
5	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es 2-tieno[2,3-b]piridin-2-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-2-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*RS,*SR);
10	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es piridin-2-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*RS,*SR);
15	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 2-N-piperidinilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluorofenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
20	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 2-N-piperidinilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-metoxifenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
25	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-(4-carboxi)-fenilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluorofenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,S);
30	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S);
35	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-piridin-2-ilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S);
40	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 2-metilo, B es benzotiazol-6-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluorofenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*R,S);
45	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 2-metilo, B es benzotiazol-6-ilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluorofenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*S,S);
50	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-imidazol-1-ilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
55	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-piridin-3-ilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
60	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 5-bromo-piridin-3-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (RS,RS);
65	un compuesto de fórmula (I) en la que R ₁ es 2-flúor, A es fenilo, R ₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR ₄ , L es -(CH ₂) _m -Z-(CH ₂) _n , m es 0, n es 0, R ₃ es H, R ₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 5-bromo-piridin-3-ilo, V es H, y R _{5a} y R _{5b} son H (*SR,*SR);

- es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (*R,S);
- 5 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-N-morfolinilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR₄, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 10 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 2-N-morfolinilo, B es piridin-5-ilo, Z es NR₄, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (S,S);
- 15 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es H, B es benzotiofen-2-ilo, Z es NR₄, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-fluoro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,RS);
- 20 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es H, B es quinolin-3-ilo, Z es NR₄, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-1, X es un enlace directo, W es 2-cloro-fenilo, V es H, y R_{5a} y R_{5b} son H (RS,S);
- 25 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-3, X es un enlace directo, p es 1, R₈ es fenilo, R₁₀ es H, y R₁₁ es H (RS,RS);
- 30 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 35 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 40 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 45 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,4-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es 4-flúor (RS);
- 50 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,5-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 55 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 3-metilo, B es benzotiofen-2-ilo, L es $-\text{CH}_2-$, R₃ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 60 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, L es $-\text{CH}_2-$, R₃ es H, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- 65 un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es hidrógeno, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- y
un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-bromo, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es hidrógeno, Q es q-5, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es hidrógeno, Q es q-6, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es hidrógeno, Q es q-6, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2,6-difluor, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es hidrógeno, Q es q-6, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);
- un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es 2-flúor, A es fenilo, R₂ es 4-trifluorometilo, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-7, X es un enlace directo, J es benzo, y R₁₄ es H (RS);
- y
un compuesto de fórmula (I) en la que R₁ es H, A es fenilo, R₂ es 4-cloro, B es fenilo, Z es NR₄, L es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}-(\text{CH}_2)_n-$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-7, X es un enlace directo, E es benzo, y R₁₂ es H (RS);

$(CH_2)_n$, m es 0, n es 0, R₃ es H, R₄ es H, Q es q-7, X es un enlace directo, J es benzo, y R₁₄ es H (RS);

y enantiómeros, diaestereómeros, racematos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y al menos uno de un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y un diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 9. Una composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que la composición es una forma de dosificación oral sólida.
- 15 10. Una composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que la composición es un jarabe, un elixir o una suspensión.
- 20 11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en un método de tratamiento de dolor inflamatorio, afección de hipersensibilidad inflamatoria, dolor neuropático, ansiedad y depresión.
- 25 12. Un compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que el dolor inflamatorio es debido a enfermedad inflamatoria del intestino, dolor visceral, migraña, dolor posoperatorio, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, lumbago, dolor de las articulaciones, dolor abdominal, dolor de pecho, parto, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de la piel, dolor de muelas, pirosis, quemadura, quemadura solar, mordedura de serpiente, mordedura de serpiente venenosa, picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, infección de las vías urinarias, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picor, eccema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome de dolor postmastectomía, dolor menstrual, endometriosis, cefalea sinusal, cefalea tensional o aracnoiditis.
- 30 13. Un compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que el dolor inflamatorio es hiperalgesia inflamatoria.
- 35 14. Un compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que la hiperalgesia inflamatoria es hiperalgesia somática inflamatoria o hiperalgesia visceral inflamatoria.
- 40 15. Un compuesto para su uso según la reivindicación 14, en el que la hiperalgesia inflamatoria es debido a inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor de las articulaciones, dolor abdominal, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de la piel, dolor posoperatorio, cefaleas, fibromialgia, dolor de muelas, quemadura, quemadura solar, picadura de insecto, vejiga neurogénica, incontinencia urinaria, cistitis intersticial, infección de las vías urinarias, tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picor, eccema, faringitis, enteritis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- 45 16. Un compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que la afección de hipersensibilidad inflamatoria es incontinencia urinaria, hipertrofia prostática benigna, tos, asma, rinitis, hipersensibilidad nasal, picor, dermatitis de contacto, alergia dérmica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 50 17. Un compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que el dolor neuropático es debido a cáncer, un trastorno neurológico, cirugía de los nervios espinales y periféricos, un tumor cerebral, lesión cerebral traumática (LCT), traumatismo de la médula espinal, un síndrome de dolor crónico, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, una neuralgia, lupus, sarcoidosis, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, dolor central, neuropatías asociadas a lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, ELA, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuritis ciática, neuralgia de las articulaciones mandibulares, neuritis periférica, polineuritis, dolor en el muñón, dolor del miembro imaginario, una fractura ósea, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, síndrome I y II de dolor regional complejo (CRPS I/II), radiculopatía, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de la boca ardiente, neuritis óptica, neuritis posfebril, neuritis migrante, neuritis segmentaria, neuritis de Gombault, neuritis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glosofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, eritromelalgia, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbital, vulvodinia o neuralgia vidiana.
- 55 18. Un compuesto para su uso según la reivindicación 17, en el que la neuralgia es neuralgia del trigémino, neuralgia glosofaríngea, neuralgia posherpética o causalgia.
- 60 19. Un compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que el dolor neuropático es alodinia al frío neuropática.
- 65 20. Un compuesto para su uso según la reivindicación 19, en el que la alodinia al frío neuropática es dolor que surge de cirugía o traumatismo de los nervios espinales y periféricos, lesión cerebral traumática (LCT), neuralgia del trigémino, neuralgia posherpética, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, dolor central, accidente

- cerebrovascular, neuritis periférica, polineuritis, síndrome I y II de dolor regional complejo (CRPS I/II) o radiculopatía.
- 5 21. Un compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que la ansiedad es ansiedad social, trastorno por estrés posttraumático, fobias, fobia social, fobias especiales, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad por separación y trastorno de ansiedad generalizada.
- 10 22. Un compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que la depresión es depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional, depresión posparto, depresión maníaca y depresión bipolar.
- 15 23. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en un método de tratamiento de hiperalgesia somática inflamatoria.
- 20 24. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en un método de tratamiento de hiperalgesia visceral inflamatoria.
- 25 25. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en un método de tratamiento de alodinia al frío neuropática.
- 30 26. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en un método de tratamiento de enfermedad cardiovascular agravada por el frío.
- 35 27. Un compuesto para su uso según la reivindicación 26, en el que la enfermedad cardiovascular está seleccionada del grupo que consiste en enfermedad vascular periférica, hipertensión vascular, hipertensión pulmonar, enfermedad de Raynaud y enfermedad de las arterias coronarias.
- 40 28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y al menos uno de un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y un diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65