

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 379**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
C07D 215/54 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2014 PCT/US2014/013662**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO2014120815**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2014 E 14704054 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2951168**

54 Título: **Quinolina y quinoxalina amidas como moduladores de canales de sodio**

30 Prioridad:

31.01.2013 US 201361759300 P

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

28.06.2017

73 Titular/es:

VERTEX PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US

72 Inventor/es:

HADIDA-RUAH, SARA, SABINA;
ANDERSON, COREY;
ARUMUGAM, VIJAYALAKSMI;
ASGIAN, IULIANA, LUCI;
BEAR, BRIAN, RICHARD;
TERMIN, ANDREAS, P. y
JOHNSON, JAMES, PHILIP

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 620 379 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).

Quinolina y quinoxalina amidas como moduladores de canales de sodio**Descripción**5 REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/759.300, presentada el 31 de enero de 2013.

10 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

[0002] La invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de los canales de sodio. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y dichas composiciones para uso en el tratamiento de diversos trastornos incluyendo dolor.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] El dolor es un mecanismo de protección que permite a los animales sanos evitar daños en los tejidos y evitar mayores daños al tejido lesionado. No obstante, hay muchas condiciones en las que el dolor persiste más allá de su utilidad, o donde los pacientes se beneficiarían de la inhibición del dolor. El dolor neuropático es una forma de dolor crónico causado por una lesión de los nervios sensoriales (Dieleman, J.P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain, 2008. 137(3): p. 681-8). El dolor neuropático se puede dividir en dos categorías, dolor causado por daño metabólico generalizado al nervio y dolor causado por una lesión discreta del nervio. Las neuropatías metabólicas incluyen neuropatía post herpética, neuropatía diabética y neuropatía inducida por fármacos. Las indicaciones de lesiones nerviosas discretas incluyen dolor post-amputación, dolor de lesión nerviosa post-quirúrgica y lesiones de atrapamiento nervioso como dolor de espalda neuropático.

[0004] Canales de sodio dependientes de voltaje (Nav's) juegan un papel crítico en la señalización del dolor. Nav's son mediadores biológicos clave de la señalización eléctrica, ya que son los mediadores principales de la rápida carrera ascendente del potencial de acción de muchos tipos de células excitables (por ejemplo, neuronas, miocitos esqueléticos, miocitos cardíacos). La evidencia del papel de estos canales en la fisiología normal, los estados patológicos que surgen de mutaciones en los genes de los canales de sodio, trabajos preclínicos en modelos animales, y la farmacología clínica de agentes moduladores de canales de sodio todos apuntan a la función central de Nav's en la sensación de dolor Rush, A.M. and T.R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Nav1.8 Sodium Channels. Mol Interv. 2007. 7(4): p. 192-5); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. Expert Opin Investig Drugs 17 (12), p. 1849-64 (2008); Krafft, D. S. and Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. Curr Opin Pharmacol 8 (1), p. 50-56 (2008)). Nav's son los mediadores principales de la rápida carrera ascendente del potencial de acción de muchos tipos de células excitables (por ejemplo, neuronas, miocitos esqueléticos, miocitos cardíacos), y por lo tanto son críticos para el inicio de la señalización en las células (Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, 3ª ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)). Debido al papel de Nav's en el inicio y la propagación de las señales neuronales, antagonistas que reducen las corrientes de Nav pueden prevenir o reducir la señalización neuronal y los canales de Nav han sido considerados posibles objetivos para reducir el dolor en condiciones en que se observa la hiperexcitabilidad (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. CNS Neurol Disord Drug Targets 7 (2), p. 144-58 (2008)). Varios analgésicos clínicamente útiles se han identificado como inhibidores de los canales de Nav. Los fármacos anestésicos locales como la lidocaína bloquean el dolor mediante la inhibición de los canales de Nav y otros compuestos, tales como carbamazepina, lamotrigina, y antidepresivos tricíclicos que han demostrado ser eficaces en la reducción del dolor para actuar mediante la inhibición del canal de sodio (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. Eur J Pain 6 Suppl A, p. 3-9 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. J Membr Biol 222 (2), p. 79-90 (2008)).

[0005] Los Nav's forman una subfamilia de la super-familia de canales de iones dependiente de voltaje y comprenden 9 isoformas, designadas Nav1.1 -Nav1.9. Las localizaciones de los tejidos de las nueve isoformas varían mucho. Nav1.4 es el canal de sodio primario del músculo esquelético, y Nav1.5 es el canal de sodio primario de los miocitos cardíacos. Nav's 1.7, 1.8 y 1.9 se localizan principalmente en el sistema nervioso periférico, mientras que Nav's 1.1, 1.2, 1.3, y 1.6 son canales neuronales que se encuentran en los sistemas nerviosos central y periférico. Los comportamientos funcionales de las nueve isoformas son similares pero distintas en los aspectos específicos de su comportamiento dependiente de la tensión y cinética (Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol Rev 57 (4), p. 397 (2005)).

[0006] Inmediatamente después de su descubrimiento, canales Nav 1.8 fueron identificados como posibles objetivos para la analgesia (Akopian, A.N., L. Sivilotti, and J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. Nature, 1996. 379(6562): p. 257-62). Desde entonces, Nav 1.8 ha demostrado ser el

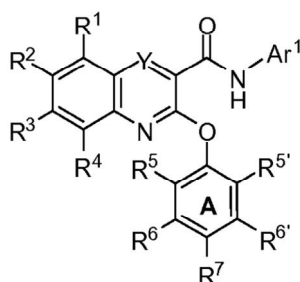
portador más significativo de la corriente de sodio que mantiene el potencial de acción de disparo en pequeñas neuronas DRG (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na⁺ current, TTX-resistant Na⁺ current, and Ca²⁺ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci.*, 2002. 22(23): p. 10277-90). Nav 1.8 es esencial para la activación espontánea de las neuronas dañadas, al igual que aquellas que provocan el dolor neuropático (Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550(Pt 3): p. 921-6; Jarvis, M.F., et al., A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci. U S A*, 2007. 104(20): p. 8520-5; Joshi, S.K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. 123(1-2): pp. 75-82; Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Nav1.8. *Pain*, 2002. 95(1-2): p. 143-52; Dong, X.W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Na(V)1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. 146(2): p. 812-21; Huang, H.L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabile nerves. *Mol Pain*, 2008. 4: p. 33; Black, J.A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol*, 2008. 64(6): p. 644-53; Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. 85(1-2): p. 41-50; Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett*, 2000. 467(2-3): p. 249-52; Ruangsri, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 (Nav1.8) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J Biol Chem*. 286(46): p. 39836-47). The small DRG neurons where Nav 1.8 is expressed include the nociceptors critical for pain signaling. Nav 1.8 is the primary channel that mediates large amplitude action potentials in small neurons of the dorsal root ganglia (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na⁺ current, TTX-resistant Na⁺ current, and Ca²⁺ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci.*, 2002. 22(23): p. 10277-90). Nav 1.8 is necessary for rapid repetitive action potentials in nociceptors, and for spontaneous activity of damaged neurons. (Choi, J.S. and S.G. Waxman, Physiological interactions between Nav1.7 and Nav1.8 sodium channels: a computer simulation study. *J Neurophysiol*. 106(6): p. 3173-84; Renganathan, M., T.R. Cummins, and S.G. Waxman, Contribution of Na(V)1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J Neurophysiol.*, 2001. 86(2): p. 629-40; Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J Physiol.*, 2003. 550(Pt 3): p. 921-6). In depolarized or damaged DRG neurons, Nav 1.8 appears to be the primary driver of hyper-excitability (Rush, A.M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006. 103(21): p. 8245-50). In some animal pain models, Nav 1.8 mRNA expression levels have been shown to increase in the DRG (Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibres contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*. 135(Pt 2): p. 359-75; Strickland, I.T., et al., Changes in the expression of Nav1.7, Nav1.8 and Nav1.9 in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur J Pain*, 2008. 12(5): p. 564-72; Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels Nav1.8 and Nav1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett*. 512(2): p. 61-6).

[0007] El principal inconveniente de los inhibidores de Nav conocidos es su mala ventana terapéutica, y esto es probablemente una consecuencia de su falta de selectividad isoforma. Al estar Nav 1.8 principalmente restringida a las neuronas que detectan el dolor, es poco probable que bloqueadores selectivos Nav 1.8 induzcan los eventos adversos comunes de los bloqueadores no selectivos Nav. En consecuencia, sigue habiendo una necesidad de desarrollar antagonistas adicionales del canal de Nav preferiblemente los que son más selectivos para Nav1.8 y más potente con una mayor estabilidad metabólica y con menos efectos secundarios.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0008] Ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención, y sales farmacéuticamente aceptables y composiciones de los mismos, son útiles como inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje.

[0009] Estos compuestos tienen la fórmula general I:



I;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0010] Estos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones son útiles para tratar o disminuir la gravedad de una variedad de enfermedades, trastornos o condiciones, incluyendo, pero no limitado a, dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, Dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor de
10 cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardíaca.

Descripción detallada de la invención

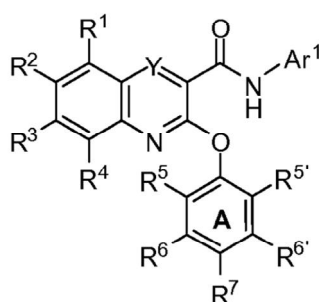
[0011] En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula I:

15

20

25

30



I;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde, independientemente de cada ocurrencia:

35

Y es CH₂O N;

40

Ar¹ es un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente fusionado a un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que Ar¹ tiene sustituyentes m, cada uno seleccionados independientemente de-WR^W;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede ser sustituido con -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-;

45

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, R' es alquilo C₁-C₆;

50

R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH₂de dicho alquilo C₁-C₆ pueden reemplazarse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂de dichos alquilo C₁-C₆ Puede ser reemplazado con -O-;

R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂de dichos alquilo C₁-C₆ puede ser reemplazado con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂de dicho alquilo C₁-C₆ puede ser reemplazado con -O-;

55

R⁵ es H, halógeno, CN, o -X-R^X;

R^{5'} es H, halógeno, CN, o -X-R^X;

R⁶ es H, halógeno, CN, o -X-R^X;

R^{6'} es H, halógeno, CN, o -X-R^X;

R⁷ es H, halógeno, CN, o -X-R^X;

60

X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede ser sustituido con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

65

[0012] Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la eriodic Table of the

Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, MB y March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

[0013] Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como se ilustran en general anteriormente, o como se ejemplifica por las clases, subclases, y especies de la invención. Como se describe aquí, las variables de la fórmula I abarcan grupos específicos, tales como, por ejemplo, alquilo y cicloalquilo. Como reconocerá un experto en la técnica, las combinaciones de sustituyentes contempladas por esta invención son aquellas combinaciones que dan lugar a la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", tal como se utiliza aquí, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y preferiblemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, un compuesto estable o químicamente factible es aquel que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

[0014] La frase "opcionalmente sustituido" se puede usar de manera intercambiable con la frase "sustituido o no sustituido." En general, el término sustituido, ya sea precedido por el término opcionalmente o no, se refiere a la sustitución de radicales hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. Los sustituyentes específicos se describen anteriormente en las definiciones y posteriormente en la descripción de compuestos y ejemplos de los mismos. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Un sustituyente de anillo, tal como un heterocicloalquilo, puede unirse a otro anillo, tal como un cicloalquilo, para formar un sistema de anillos espiro-bicíclico, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo común. Como reconocerá un experto en la técnica, las combinaciones de sustituyentes contempladas por esta invención son aquellas combinaciones que dan lugar a la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

[0015] La frase "hasta", como se usa aquí, se refiere a o cualquier número entero cero que es igual o menor que el número después de la frase. Por ejemplo, "hasta 4" significa cualquiera de 0, 1, 2, 3 y 4.

[0016] El término "alifático", "grupo alifático" o "alquilo" tal como se utiliza aquí, significa una cadena lineal (es decir, sin ramificar) o cadena de hidrocarburo ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En aún otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en otras formas de realización los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alqueno, alquino lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos.

[0017] Los términos "cicloalifático" o "cicloalquilo" significan un anillo de hidrocarburo monocíclico, o un sistema de anillo de hidrocarburo policíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático y tiene un único punto de unión al resto de la molécula. El término "sistema de anillo policíclico", tal como se utiliza aquí, incluye estructuras bicíclicas y tricíclicas de 4 a 12 miembros que forman al menos dos anillos, en el que los dos anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 2 átomos en común) incluyendo fusionados, puenteados o espirocíclicos.

[0018] El término "halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento, se refiere a F, Cl, Br o I. A menos que se especifique lo contrario, el término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático", "heterocicloalquilo", o "heterocíclico" tal como se usa en la presente memoria significa sistemas de anillos no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más átomos de anillo en uno o más miembros de anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente. El anillo heterocíclico puede estar saturado o puede contener uno o más enlaces insaturados. En algunas realizaciones, el grupo heterociclo, heterociclilo, heterocicloalifático, heterocicloalquilo o heterocíclico tiene de tres a catorce miembros de anillo en los que uno o más miembros de anillo son un heteroátomo independientemente seleccionado entre oxígeno, azufre, nitrógeno, o fósforo, y cada anillo en el sistema de anillos contiene de 3 a 7 miembros de anillo.

[0019] El término "heteroátomo" significa oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un heterocíclico anillo, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

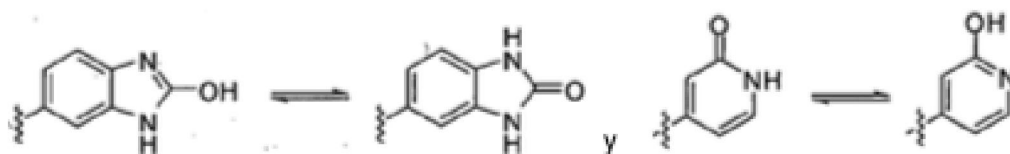
[0020] El término "insaturado", como se usa aquí, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación, pero no es aromático.

[0021] El término "alcoxi" o "tioalquilo", como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, unido a la cadena de carbono principal a través del un oxígeno("alcoxi") o azufre("tioalquilo") átomo .

[0022] El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce átomos de carbono de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de arilo".

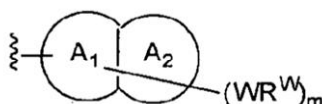
[0023] El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en el que al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "heteroarilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de heteroarilo" o el término "heteroaromático".

[0024] A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en este documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de enlace doble (Z) y (E) y isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. De este modo, se incluyen dentro del alcance de la invención tautómeros de compuestos de fórmula I. Las estructuras también incluyen formas zwitteriónicas de los compuestos o sales de fórmula I cuando sea apropiado. Ejemplos de formas tautómeras incluyen las que se muestran a continuación:



[0025] Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos o marcados isotópicamente. Los compuestos marcados isotópicamente pueden tener uno o más átomos sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos presentes en los compuestos de fórmula I incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no limitado a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S y ^{18}F . Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula I, además de ser útiles como agentes terapéuticos, también son útiles en ensayos de distribución tisular de sustrato y/o drogas, como herramientas analíticas o como sondas en otros ensayos biológicos. En un aspecto de la presente invención, isótopos tritados (por ejemplo, ^3H) y carbono-14 (por ejemplo, ^{14}C) son útiles debido a su facilidad de detectabilidad. En otro aspecto de la presente invención, la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno con isótopos más pesados tales como deuterio, (por ejemplo, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas.

[0026] En las fórmulas y dibujos, una línea a través de un anillo y unido a un grupo R como en

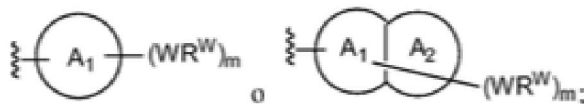


significa que el grupo R, es decir, el WR^W puede estar unido a cualquier átomo del anillo sustituible en cualquiera de los anillos del sistema de anillo bicíclico.

[0027] Dentro de una definición de un término como, por ejemplo, X, R^X, R¹, R², R³, R⁴, o W cuando una unidad de CH₂O, indistintamente, unidad de metileno puede reemplazarse, por ejemplo, por -O-, que está destinado a incluir cualquier unidad de CH₂ que incluye un CH₂ dentro de un grupo metilo terminal. Por ejemplo, CH₂CH₂CH₂OH está dentro de la definición de alquilo C₁-C₆ en el que hasta dos unidades CH₂ no adyacentes pueden estar reemplazadas por -O-, porque la unidad de CH₂ del grupo metilo terminal ha sido sustituido por -O-.

[0028] En una realización, la invención presenta un compuesto de las definiciones concomitantes fórmula I y, donde Y es CH. En otra realización, Y es N.

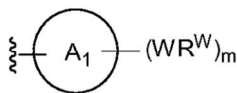
[0029] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I de las definiciones concomitantes, en el que Ar^1 se selecciona de:



en el que el anillo A^1 es un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre; o

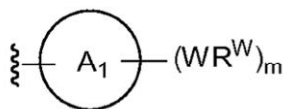
A_1 y A_2 , juntos, forman un anillo aromático, bicíclico de 8-9 miembros, en el que cada anillo contiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[0030] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que Ar^1 es



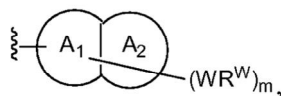
y A^1 es un anillo aromático de 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, A^1 es fenilo. En otra realización, A^1 es un anillo aromático de 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno. En otra realización, A^1 es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo.

[0031] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que Ar^1 es



y A^1 es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, A^1 es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, A^1 es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0032] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que Ar^1 es



A^1 es fenilo, y A^2 es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, A^2 es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, A^2 es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, o triazolilo.

[0033] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, donde m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0034] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NHR' , NO_2 , CN, CF_3 , o OCF_3 . En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH_2 . En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR' . En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF_3 . En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF_3 .

[0035] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂. En otra realización, W es OCH₂CH₂OCH₃, CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

[0036] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ puede estar sustituido con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad de CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es NHR'.

[0037] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ puede estar sustituido con -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0038] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0039] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que R¹ es H. En otra realización, R¹ es halógeno. En otra realización, R¹ es CN. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R¹ es CF₃.

[0040] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que R² es H. En otra realización, R² es halógeno. En otra realización, R² es C₁. En otra realización, R² es F. En otra realización, R² es CN. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R² es OCF₃. En otra realización, R² es F, Cl, CN, CF₃ o OCF₃.

[0041] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que R³ es H. En otra realización, R³ es halógeno. En otra realización, R³ es C₁. En otra realización, R³ es F. En otra realización, R³ es CN. En otra realización, R³ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R³ es *t*-butilo. En otra realización, R³ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃.

[0042] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que R⁴ es H. En otra realización, R⁴ es halógeno. En otra realización, R⁴ es CN. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁴ es CF₃.

[0043] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en la

que R¹, R², R³, y R⁴ es H.

[0044] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que R⁵ es H. En otra realización, R⁵ es halógeno. En otra realización, R⁵ es Cl. En otra realización, R⁵ es F. En otra realización, R⁵ es CN. En otra realización, R⁵ es -XR^X. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁵ es CH₃. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁵ es OCH₃, OCH₂ CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o OCH(CH₃)₂. En otra realización, R⁵ es OCH₃. En otra realización, R⁵ es CH₂OH. En otra realización, R⁵ es OCF₃. En otra realización, R⁵ es OCHF₂.

[0045] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que R⁵ es H. En otra realización, R⁵ es halógeno. En otra realización, R⁵ es Cl. En otra realización, R⁵ es F. En otra realización, R⁵ es CN. En otra realización, R⁵ es -XR^X. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁵ es CH₃. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁵ es OCH₃, OCH₂ CH₃, OCH₂ CH₂CH₃, o OCH(CH₃)₂. En otra realización, R⁵ es OCH₃. En otra realización, R⁵ es CH₂OH. En otra realización, R⁵ es OCF₃. En otra realización, R⁵ es OCHF₂.

[0046] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, R⁶ es H. En otra realización, R⁶ es halógeno. En otra realización, R⁶ es Cl. En otra realización, R⁶ es F. En otra forma de realización, R⁶ es CN. En otra realización, R⁶ es -XR^X. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁶ es CH₃. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁶ es OCH₃.

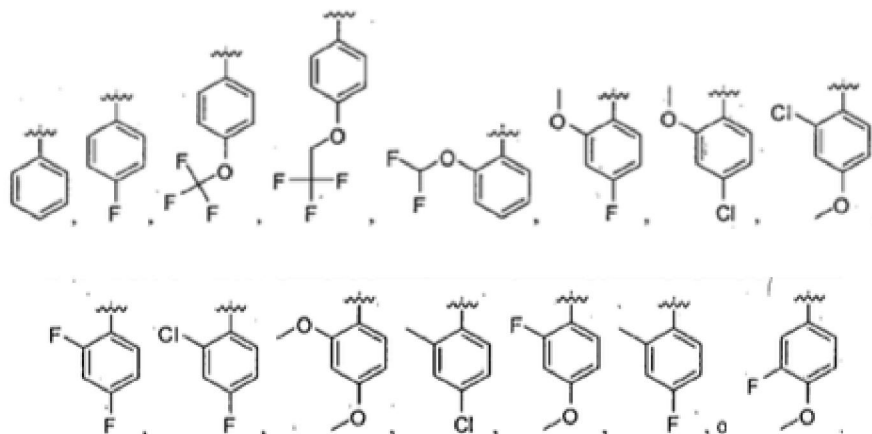
[0047] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que R⁶ es H. En otra realización, R⁶ es halógeno. En otra realización, R⁶ es C1. En otra realización, R⁶ es F. En otra realización, R⁶ es CN. En otra realización, R⁶ es -XR^X. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁶ es CH₃. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁶ es OCH₃.

[0048] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es H. En otra realización, R⁷ es halógeno. En otra realización, R⁷ es Cl. En otra realización, R⁷ es F. En otra realización, R⁷ es CN. En otra realización, R⁷ es -XR^X. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁷ es CH₃. CH₂CH₃. CH₂CH₂CH₃ o isopropilo. En otra realización, R⁷ es CF₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se reemplazan por -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₃, OCH₂ CH₃, OCH₂ CH₂CH₃, OC(CH₃)₃. CH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂ CH₂CH₂CF₃ o OCHF₂.

[0049] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I en el que R⁷ es -XR^X en la que X es un enlace y R^X es C₃-C₈ cicloalifático y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

[0050] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es -XR^X en la que X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O- y R^X es C₃-C₈ cicloalifáticos y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que X es OCH₂ y R^X es ciclopropilo.

[0051] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A se selecciona de:



[0052] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que R^1 es H o alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^1 es CF_3 .

[0053] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que R^2 es H, halógeno, o alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno y en donde una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con $-O-$. En otra realización, R^2 es F, Cl, CF_3 o OCF_3 .

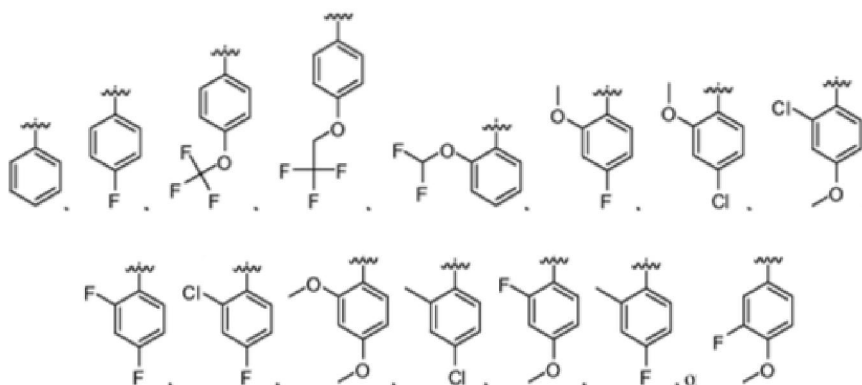
[0054] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que R^3 es H, halógeno o alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^3 es *t*-butilo, Cl, CF_3 o CF_2CF_3 .

[0055] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que R^4 es H, halógeno o alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^4 es CF_3 .

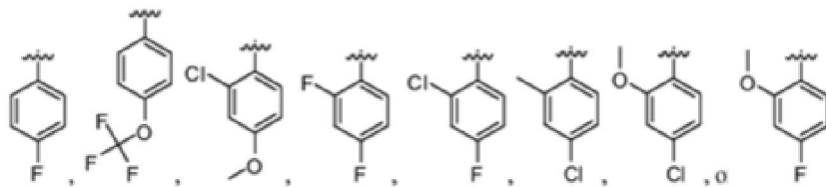
[0056] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son H.

[0057] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que R^5 y R^7 son cada uno independientemente halógeno, o $-XR^X$ y R^5 , R^6 , y R^6 son cada uno hidrógeno. En otra realización, R^5 y R^7 son cada uno independientemente F, Cl, CH_3 , OCF_3 , o OCH_3 .

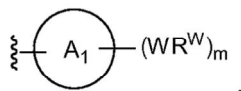
[0058] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A se selecciona de:



[0059] En otra realización, el anillo A se selecciona de:



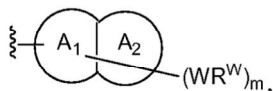
[0060] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en la que Ar^1 es



A^1 es un anillo aromático de 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, m es 1, W es un enlace o alquilo C_1-C_6 en el que hasta dos unidades CH_2 no adyacentes de dicho alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con $-CO-$, o $-SO_2-$, y R^W se selecciona de H, OH, NH_2 , o CN.

[0061] En otra realización, A^1 es fenilo o piridilo, m es 1 y WR^W se selecciona de H, SO_2NH_2 , CO_2H , SO_2CH_3 , $CONH_2$ o CN.

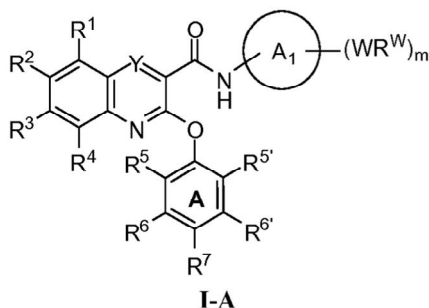
[0062] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I y las definiciones concomitantes, en el que Ar^1 es



A^1 es fenilo, A^2 es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, m es 1, W es un enlace o alquilo C_1-C_6 en el que hasta dos unidades CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con $-CO-$, o $-SO_2-$, y R^W se selecciona de H, OH, NH_2 , o CN.

[0063] En otra realización, A^1 es fenilo, A^2 es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo o, m es 1 y WR^W se selecciona de H o CO_2H .

[0064] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-A:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH₂ o N;

A¹ es un anillo aromático de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre; m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ puede ser sustituido con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ puede ser sustituido con -O-;

R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ puede ser sustituido con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ puede ser sustituido con -O-;

R⁵ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R^{5'} es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁶ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R^{6'} es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁷ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con -O-; y

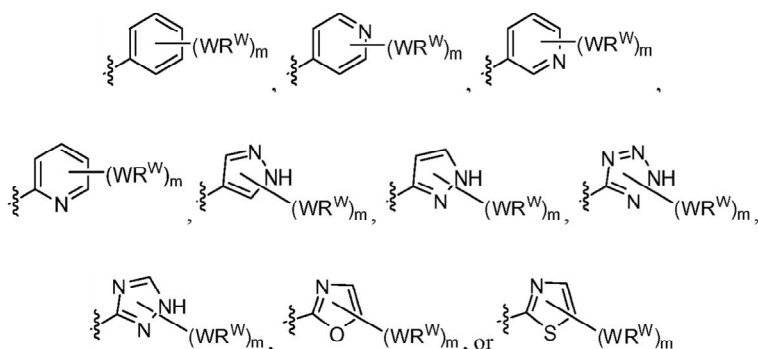
R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede reemplazarse por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0065] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en la que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0066] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en la que A¹ es un anillo aromático de 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, A¹ es fenilo. En otra realización, A¹ es un anillo aromático de 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno. En otra realización, A¹ es piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo.

[0067] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en la que A¹ es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, A¹ es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, A¹ es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0068] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A¹ se selecciona de:



[0069] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización,

m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0070] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NHR' , NO_2 , CN, CF_3 , o OCF_3 . En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH_2 . En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR' . En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF_3 . En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF_3 .

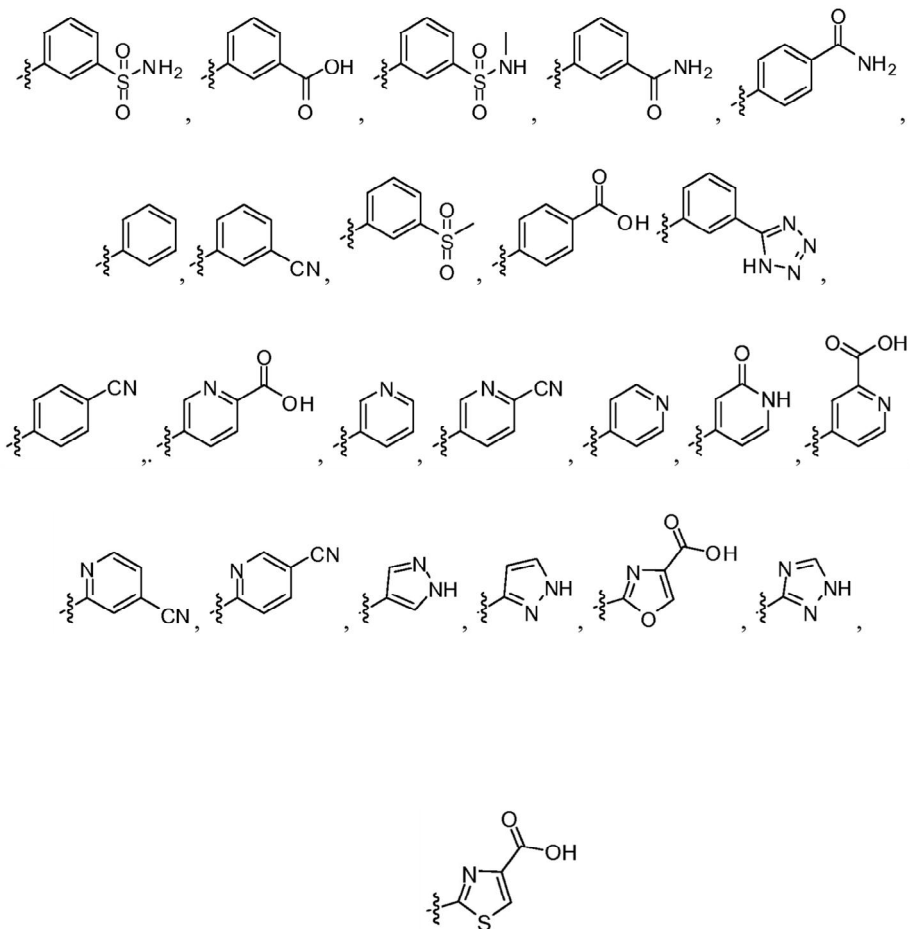
[0071] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2CH_2CF_3$, o $OCHF_2$. En otra realización, W es $OCH_2CH_2OCH_3$, CH_2OH , $OC(CH_3)_3$, o $CH_2CH_2OCH_3$.

[0072] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH_2 , NHR' , NO_2 , CN, CF_3 , o OCF_3 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 puede estar sustituido con -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH_2 , NHR' , NO_2 , CN, CF_3 , o OCF_3 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es NH_2 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es NH_2 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es NHR' .

[0073] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W ausente. En otra realización, W es alquilo C_2 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_2 puede estar sustituido con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C_2 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0074] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0075] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A^1 se selecciona de:



o

[0076] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que R^1 es H. En otra realización, R^1 es halógeno. En otra realización, R^1 es CN. En otra realización, R^1 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^1 es CF_3 .

[0077] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que R^2 es H. En otra realización, R^2 es halógeno. En otra realización, R^2 es Cl. En otra realización, R^2 es F. En otra realización, R^2 es CN. En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^2 es CF_3 . En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con $-O-$. En otra realización, R^2 es OCF_3 . En otra realización, R^2 es F, Cl, CN, CF_3 o OCF_3 .

[0078] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que R^3 es H. En otra realización, R^3 es halógeno. En otra realización, R^3 es Cl. En otra realización, R^3 es F. En otra realización, R^3 es CN. En otra realización, R^3 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^3 es *t*-butilo. En otra realización, R^3 es CF_3 . En otra realización, R^3 es CF_2CF_3 .

[0079] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en la que R^4 es H. En otra realización, R^4 es halógeno. En otra realización, R^4 es CN. En otra realización, R^4 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^4 es CF_3 .

[0080] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en la que R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es H.

[0081] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que R^5 es H. En otra realización, R^5 es halógeno. En otra realización, R^5 es Cl. En otra realización, R^5 es F. En otra realización, R^5 es CN. En otra realización, R^5 es $-XR^X$. En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente. En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^5 es CH_3 . En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad

CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁵ es OCH₃, OCH₂ CH₃, OCH₂ CH₂CH₃, o OCH(CH₃)₂. En otra realización, R⁵ es OCH₃. En otra realización, R⁵ es CH₂OH. En otra realización, R⁵ es OCF₃. En otra realización, R⁵ es OCHF₂.

[0082] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que R⁵ es H. En otra realización, R⁵ es halógeno. En otra realización, R⁵ es Cl. En otra realización, R⁵ es F. En otra realización, R⁵ es CN. En otra realización, R⁵ es -XR^X. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁵ es CH₃. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁵ es OCH₃, OCH₂ CH₃, OCH₂ CH₂CH₃, o OCH(CH₃)₂. En otra realización, R⁵ es OCH₃. En otra realización, R⁵ es CH₂OH. En otra realización, R⁵ es OCF₃. En otra realización, R⁵ es OCHF₂.

[0083] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, R⁶ es H. En otra realización, R⁶ es halógeno. En otra realización, R⁶ es Cl. En otra realización, R⁶ es F. En otra realización, R⁶ es CN. En otra realización, R⁶ es -XR^X. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁶ es CH₃. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁶ es OCH₃.

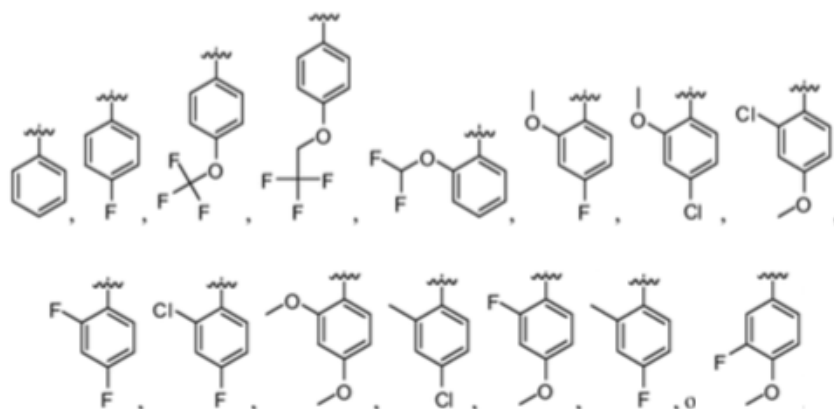
[0084] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que R⁶ es H. En otra realización, R⁶ es halógeno. En otra realización, R⁶ es Cl. En otra realización, R⁶ es F. En otra realización, R⁶ es CN. En otra realización, R⁶ es -XR^X. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁶ es CH₃. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁶ es OCH₃.

[0085] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es H. En otra realización, R⁷ es halógeno. En otra realización, R⁷ es Cl. En otra realización, R⁷ es F. En otra realización, R⁷ es CN. En otra realización, R⁷ es -XR^X. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁷ es CH₃. CH₂CH₃. CH₂CH₂CH₃ o isopropilo. En otra realización, R⁷ es CF₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se reemplazan por -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₂ CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₃, OCH₂ CH₃, OCH₂ CH₂CH₃, OC(CH₃)₃. CH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es OCF₃, OCH₂ CF₃, OCH₂ CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂.

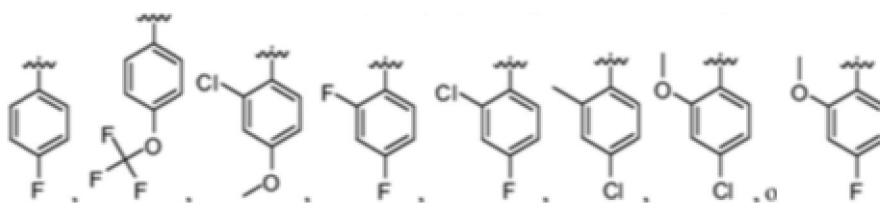
[0086] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA en la que R⁷ es -XR^X en la que X es un enlace y R^X es C₃-C₈ cicloalifático y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

[0087] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es -XR^X en la que X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O- y R^X es C₃-C₈ cicloalifáticos y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que X es OCH₂ y R^X es ciclopropilo.

[0088] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A se selecciona de:



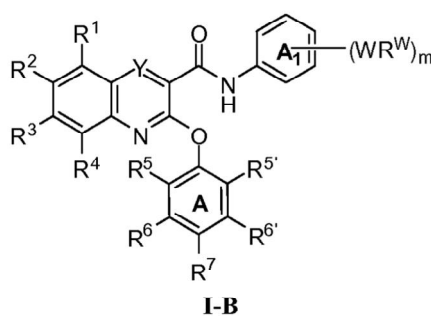
[0089] En otra forma de realización el anillo A se selecciona de:



[0090] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en la que R¹, R², R³ y R⁴ son H.

[0091] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IA y las definiciones concomitantes, en el que R⁵ y R⁷ son cada uno independientemente halógeno, o -XR^x y R⁵, R⁶, y R⁶ son cada uno hidrógeno. En otra realización, R⁵ y R⁷ son cada uno independientemente F, Cl, CH₃, OCF₃, o OCH₃.

[0092] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula **IB**:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

Yes CH o N:

m es un número entero de 0 a 5 inclusive:

W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con-O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

Así, unidades C_1H_2 no adyacentes de dicho anillo C_1-C_6 pueden sustituirse con: H , OH , NH_2 , C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , CF_3 , OCF_3 , o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es algo C_1-C_6 .

R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁵ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁵ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁶ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁶ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁷ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dichos C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0093] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB y las definiciones concomitantes, en la que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0094] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0095] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF₃.

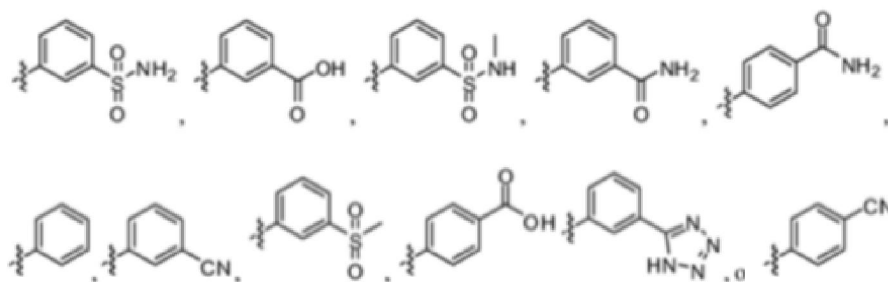
[0096] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂ CH₃, OCH₂ CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂ CF₃, OCH₂ CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂. En otra realización, W es OCH₂ CH₂OCH₃, CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

[0097] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es NHR'.

[0098] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0099] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB y las definiciones concomitantes, en la que W es un enlace y R^W es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0100] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A^1 se selecciona de:



[0101] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB y las definiciones concomitantes, en el que R^1 es H. En otra realización, R^1 es halógeno. En otra realización, R^1 es CN. En otra realización, R^1 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^1 es CF_3 .

[0102] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB y las definiciones concomitantes, en el que R^2 es H. En otra realización, R^2 es halógeno. En otra realización, R^2 es Cl. En otra realización, R^2 es F. En otra realización, R^2 es CN. En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^2 es CF_3 . En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^2 es OCF_3 . En otra realización, R^2 es F, Cl, CN, CF_3 o OCF_3 .

[0103] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB y las definiciones concomitantes, en el que R^3 es H. En otra realización, R^3 es halógeno. En otra realización, R^3 es Cl. En otra realización, R^3 es F. En otra realización, R^3 es CN. En otra realización, R^3 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^3 es *t*-butilo. En otra realización, R^3 es CF_3 . En otra realización, R^3 es CF_2CF_3 .

[0104] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB y las definiciones concomitantes, en el que R^4 es H. En otra realización, R^4 es halógeno. En otra realización, R^4 es CN. En otra realización, R^4 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^4 es CF_3 .

[0105] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB y las definiciones concomitantes, en la que R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es H.

[0106] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB y las definiciones concomitantes, en el que R^5 es H. En otra realización, R^5 es halógeno. En otra realización, R^5 es Cl. En otra realización, R^5 es F. En otra realización, R^5 es CN. En otra realización, R^5 es $-XR^X$. En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente. En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^5 es CH_3 . En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^5 es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, o $OCH(CH_3)_2$. En otra realización, R^5 es OCH_3 . En otra realización, R^5 es CH_2OH . En otra realización, R^5 es OCF_3 . En otra realización, R^5 es $OCHF_2$.

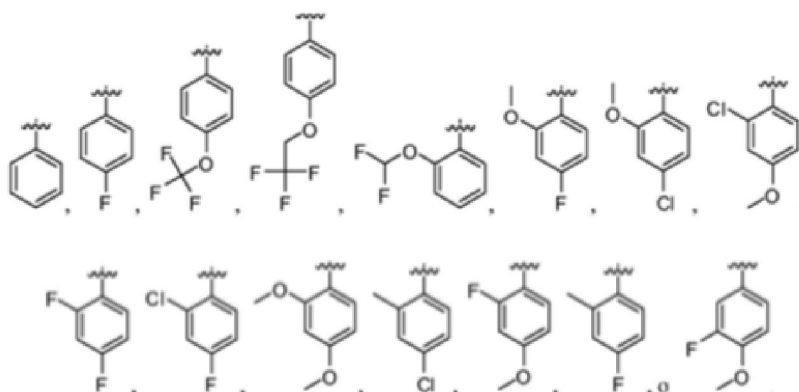
[0107] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB y las definiciones concomitantes, en el que R^5 es H. En otra realización, R^5 es halógeno. En otra realización, R^5 es Cl. En otra realización, R^5 es F. En otra realización, R^5 es CN. En otra realización, R^5 es $-XR^X$. En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente. En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^5 es CH_3 . En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^5 es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, o $OCH(CH_3)_2$. En otra realización, R^5 es OCH_3 . En otra realización, R^5 es CH_2OH . En otra realización, R^5 es OCF_3 .

[0109] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones concomitantes, en el que R⁶ es H. En otra realización, R⁶ es halógeno. En otra realización, R⁶ es Cl. En otra realización, R⁶ es F. En otra realización, R⁶ es CN. En otra realización, R⁶ es -XR^X. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁶ es CH₃. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁶ es OCH₃.

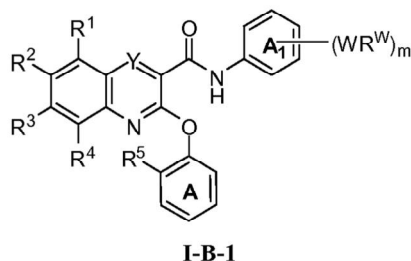
[0111] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B en la que R^7 es $-XR^X$ en la que X es un enlace y R^X es C_3-C_8 cicloalifático y dicho C_3-C_8 cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_4 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

[0112] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones concomitantes, en el que R^7 es $-XR^X$ en la que X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con $-O-$ y R^X es C_3-C_8 cicloalifáticos y dicho C_3-C_8 cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_4 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que X es OCH_2 y R^X es ciclopropilo.

[0113] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A se selecciona de:



19



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH₂ o N;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno; en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₃ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁵ es halógeno, CN, o -XR^X;

X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0115] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-1 y las definiciones concomitantes, en la que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0116] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-1 y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0117] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-1 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF₃.

[0118] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-1 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃. CH₂CH₃. CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂ CH₃, OCH₂ CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂ CF₃, OCH₂ CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂. En otra realización, W es OCH₂ CH₂OCH₃. CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

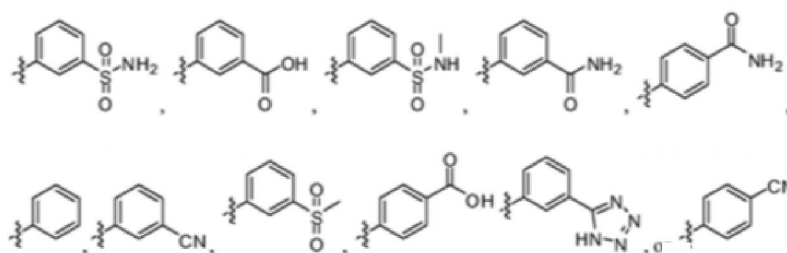
[0119] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-1 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de

dicho alquilo C₁ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NHR'.

[0120] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-1 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0121] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-1 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace IB-1 y R^W es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0122] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-1 y las definiciones concomitantes y, en el que el anillo A¹ se selecciona de:



[0123] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-1 y las definiciones concomitantes, en el que R¹ es H. En otra realización, R¹ es halógeno. En otra realización, R¹ es CN. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R¹ es CF₃.

[0124] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-1 y las definiciones concomitantes, en el que R² es H. En otra realización, R² es halógeno. En otra realización, R² es Cl. En otra realización, R² es F. En otra realización, R² es CN. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R² es OCF₃. En otra realización, R² es F, Cl, CN, CF₃ o OCF₃.

[0125] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-1 y las definiciones concomitantes, en el que R³ es H. En otra realización, R³ es halógeno. En otra realización, R³ es Cl. En otra realización, R³ es F. En otra realización, R³ es CN. En otra realización, R³ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con

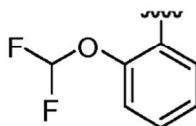
0-6 halógeno. En otra realización, R^3 es *t*-butilo. En otra realización, R^3 es CF_3 . En otra realización, R^3 es CF_2CF_3 .

[0126] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-1 y las definiciones concomitantes, en el que R^4 es H. En otra realización, R^4 es halógeno. En otra realización, R^4 es CN. En otra realización, R^4 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^4 es CF_3 .

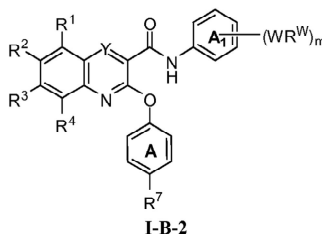
[0127] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-1 y las definiciones concomitantes y, en la que R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es H.

[0128] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-1 y las definiciones concomitantes, en el que R^5 es halógeno. En otra realización, R^5 es Cl. En otra realización, R^5 es F. En otra realización, R^5 es CN. En otra realización, R^5 es $-XR^X$. En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente. En otra forma de realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^5 es CH_3 . En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^5 es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, o $OCH(CH_3)_2$. En otra realización, R^5 es OCH_3 . En otra realización, R^5 es CH_2OH . En otra realización, R^5 es OCF_3 . En otra realización, R^5 es $OCHF_2$.

[0129] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-1 y las definiciones concomitantes y, en el que el anillo A se selecciona de:



[0130] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-B-2:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH o N;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH_2 no adyacentes de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH_2 , NHR' , NO_2 , CN, CF_3 , OCF_3 , o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C_1-C_6 ;

R^1 es H, halógeno, CN, o alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-;

R^2 es H, halógeno, CN, o alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-;

R^3 es H, halógeno, CN, o alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-;

R^4 es H, halógeno, CN, o alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-;

R^7 es halógeno, CN, o $-XR^X$;

X es un enlace o alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH_2 no adyacentes de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C_3-C_8 cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho C_3-C_8

cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0131] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-2 y las definiciones concomitantes y, en el que Y es CH.

En otra realización, Y es N.

[0132] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-2 y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0133] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-2 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF₃.

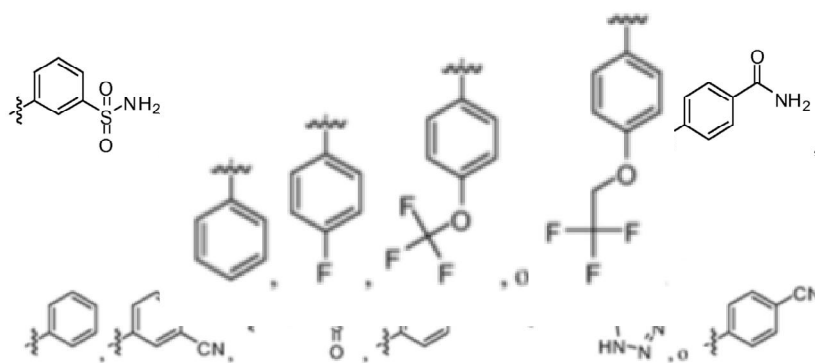
[0134] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-2 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂ CH₃, OCH₂ CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂ CF₃, OCH₂ CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂. En otra realización, W es OCH₂ CH₂OCH₃, CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

[0135] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-2 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- árido R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_w es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_w es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_w es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_w es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_w es NHR'.

[0136] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-2 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0137] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-2 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0138] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-2 y las definiciones concomitantes y, en el que el anillo A¹ se selecciona de:



[0139] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-2 y las definiciones concomitantes, en el que R¹ es H. En otra realización, R¹ es halógeno. En otra realización, R¹ es CN. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R¹ es CF₃.

[0140] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-2 y las definiciones concomitantes, en el que R² es H. En otra realización, R² es halógeno. En otra realización, R² es Cl. En otra realización, R² es F. En otra realización, R² es CN. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R² es OCF₃. En otra realización, R² es F, Cl, CN, CF₃ o OCF₃.

[0141] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-2 y las definiciones concomitantes, en el que R³ es H. En otra realización, R³ es halógeno. En otra realización, R³ es Cl. En otra realización, R³ es F. En otra realización, R³ es CN. En otra realización, R³ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R³ es *t*-butilo. En otra realización, R³ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃.

[0142] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-2 y las definiciones concomitantes, en el que R⁴ es H. En otra realización, R⁴ es halógeno. En otra realización, R⁴ es CN. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁴ es CF₃.

[0143] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-2 y las definiciones concomitantes y, en el que R¹, R², R³, y R⁴ es H.

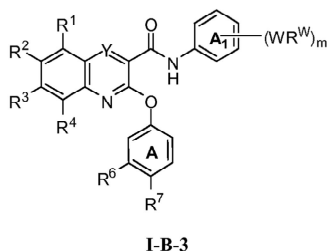
[01444] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-2 y las definiciones concomitantes y, en el que R⁷ es halógeno. En otra realización, R⁷ es Cl. En otra realización, R⁷ es F. En otra realización, R⁷ es CN. En otra realización, R⁷ es -XR^X. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra forma de realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁷ es CH₃. CH₂CH₃. CH₂CH₂CH₃ o isopropilo. En otra realización, R⁷ es CF₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se reemplazan por -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₂ CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₃, OCH₂ CH₃, OCH₂ CH₂CH₃, OC(CH₃)₃. CH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es OCF₃, OCH₂ CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂.

[0145] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-2 en la que R⁷ es -XR^x en la que X es un enlace y R^x es C₃-C₈ cicloalifático y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^x en la que X es un enlace y R^x es ciclopropilo.

[0146] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-2 y las definiciones concomitantes, en el que R^7 es $-XR^X$ en la que X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con $-O-$ y R^X es C_3-C_8 cicloalifático y dicho C_3-C_8 cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_4 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que X es OCH_2 y R^X es ciclopropilo.

[0147] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-2 y las definiciones concomitantes y, en el que el anillo A se selecciona de:

[0148] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-B-3:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

Y es C o N;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁶ es halógeno, CN, o -XR^X;

R⁷ es halógeno, CN, o -XR^X;

X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0149] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-3 y las definiciones concomitantes y, en la que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0150] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-3 y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0151] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-3 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF₃.

[0152] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-3 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂. En otra realización, W es OCH₂CH₂OCH₃, CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

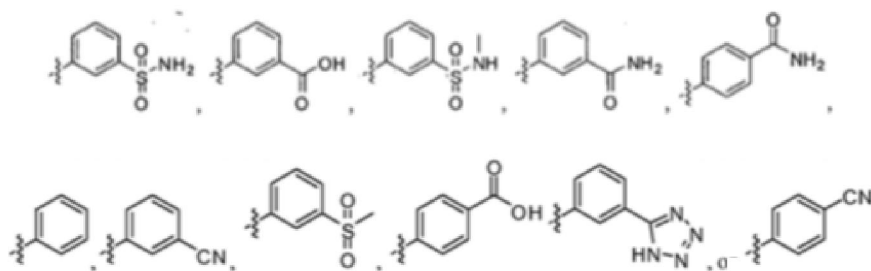
[0153] En otra realización, la invención ofrece un compuesto de fórmula I-B-3 y las definiciones concomitantes,

donde W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NHR'.

[0154] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-3 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0155] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace IB-3 y R^W es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0156] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-3 y las definiciones concomitantes y, en el que el anillo A¹ se selecciona de:



[0157] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-3 y las definiciones concomitantes, en el que R¹ es H. En otra realización, R¹ es halógeno. En otra realización, R¹ es CN. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R¹ es CF₃.

[0158] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-3 y las definiciones concomitantes, en el que R² es H. En otra realización, R² es halógeno. En otra realización, R² es Cl. En otra realización, R² es F. En otra realización, R² es CN. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R² es OCF₃. En otra realización, R² es F, Cl, CN, CF₃ o OCF₃.

[0159] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-3 y las definiciones concomitantes, en el que R³ es H. En otra realización, R³ es halógeno. En otra realización, R³ es Cl. En otra realización, R³ es F. En otra realización, R³ es CN. En otra realización, R³ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con

0-6 halógeno. En otra realización, R³ es *t*-butilo. En otra realización, R³ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃.

[0160] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-3 y las definiciones concomitantes, en el que R⁴ es H. En otra realización, R⁴ es halógeno. En otra realización, R⁴ es CN. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁴ es CF₃.

[0161] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-3 y las definiciones concomitantes y, en la que R¹, R², R³, y R⁴ es H.

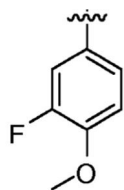
[0162] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-3 y las definiciones concomitantes y, R⁶ es halógeno. En otra realización, R⁶ es Cl. En otra realización, R⁶ es F. En otra realización, R⁶ es CN. En otra realización, R⁶ es -XR^X. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁶ es CH₃. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁶ es OCH₃.

[0163] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-3 y las definiciones concomitantes y, en el que R⁷ es halógeno. En otra realización, R⁷ es Cl. En otra realización, R⁷ es F. En otra realización, R⁷ es CN. En otra realización, R⁷ es -XR^X. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra forma de realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁷ es CH₃. CH₂CH₃. CH₂CH₂CH₃ o isopropilo. En otra realización, R⁷ es CF₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se reemplazan por -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OC(CH₃)₃. CH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂.

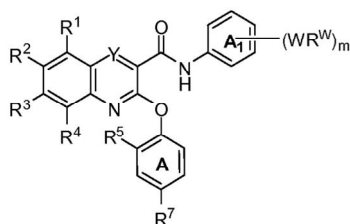
[0164] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-3 en la que R⁷ es -XR^X en la que X es un enlace y R^X es C₃-C₈ cicloalifático y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

[0165] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-3 y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es -XR^X en la que X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O- y R^X es C₃-C₈ cicloalifático y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que X es OCH₂ y R^X es ciclopropilo.

[0166] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-3 y las definiciones concomitantes y, en el que el anillo A se selecciona de:



[0167] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-B-4:



I-B-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

- 5 Y es CH₂ o N;
m es un número entero de 0 a 5 inclusive;
W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;
10 R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C₁-C₆;
R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;
15 R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;
R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;
R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;
20 R⁵ es halógeno, CN, o -XR^X;
R⁷ es halógeno, CN, o -XR^X;
X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y
25 R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

30 **[0168]** En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-4 y las definiciones concomitantes y, en la que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0169] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-4 y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

35 **[0170]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-4 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF₃.

[0171] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-4 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂. En otra realización, W es OCH₂CH₂OCH₃, CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

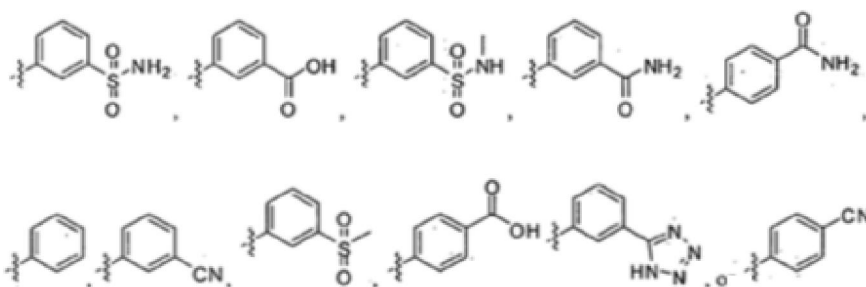
50 **[0172]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-4 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-; y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H.

OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NHR'.

[0173] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-4 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0174] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-4 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0175] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-4 y las definiciones concomitantes y, en el que el anillo A¹ se selecciona de:



[0176] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-4 y las definiciones concomitantes, en el que R¹ es H. En otra realización, R¹ es halógeno. En otra realización, R¹ es CN. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R¹ es CF₃.

[0177] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-4 y las definiciones concomitantes, en el que R² es H. En otra realización, R² es halógeno. En otra realización, R² es Cl. En otra realización, R² es F. En otra realización, R² es CN. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R² es OCF₃. En otra realización, R² es F, Cl, CN, CF₃ o OCF₃.

[0178] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-4 y las definiciones concomitantes, en el que R³ es H. En otra realización, R³ es halógeno. En otra realización, R³ es Cl. En otra realización, R³ es F. En otra realización, R³ es CN. En otra realización, R³ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R³ es *t*-butilo. En otra realización, R³ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃.

[0179] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-4 y las definiciones concomitantes, en el que R⁴ es H. En otra realización, R⁴ es halógeno. En otra realización, R⁴ es CN. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁴ es CF₃.

[0180] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-4 y las definiciones concomitantes y, en la que R¹, R², R³, y R⁴ es H.

[0181] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-4 y las definiciones concomitantes y, en el que R⁵ es halógeno. En otra realización, R⁵ es Cl. En otra realización, R⁵ es F. En otra realización, R⁵ es CN. En otra realización, R⁵ es -XR^X. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra forma de realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁵ es CH₃. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁵ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o OCH(CH₃)₂. En otra

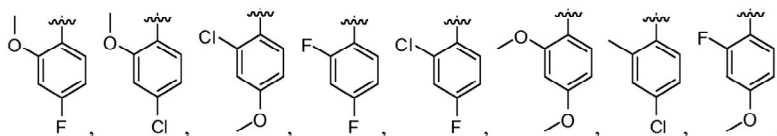
realización, R^5 es OCH_3 . En otra realización, R^5 es CH_2OH . En otra realización, R^5 es OCF_3 . En otra realización, R^5 es $OCHF_2$.

[0182] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-4 y las definiciones concomitantes y, en el que R^7 es halógeno. En otra realización, R^7 es Cl. En otra realización, R^7 es F. En otra realización, R^7 es CN. En otra realización, R^7 es $-XR^X$. En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente. En otra forma de realización, R^7 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^7 es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$ o isopropilo. En otra realización, R^7 es CF_3 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se reemplazan por -O-. En otra realización, R^7 es $OCH_2CH_2OCH_3$. En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^7 es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OC(CH_3)_3$, $CH_2CH_2OCH_3$. En otra realización, R^7 es OCF_3 , OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2CH_2CF_3$, o $OCHF_2$.

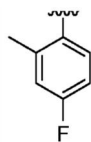
[0183] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-4 en la que R^7 es $-XR^X$ en la que X es un enlace y R^X es C_3-C_8 cicloalifático y dicho C_3-C_8 cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_4 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

[0184] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-B-4 y las definiciones concomitantes, en el que R^7 es $-XR^X$ en la que X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O- y R^X es C_3-C_8 cicloalifático y dicho C_3-C_8 cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_4 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que X es OCH_2 y R^X es ciclopropilo.

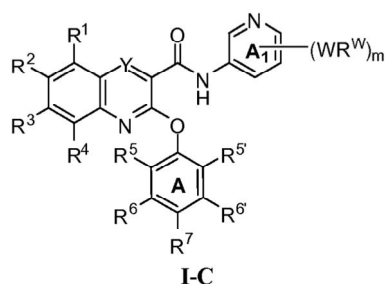
[0185] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IB-4 y las definiciones concomitantes y, en el que el anillo A se selecciona de:



o



[0186] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula CI:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH_2 o N;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta

dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁵ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R^{5'} es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁶ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R^{6'} es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁷ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0187] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula CI y las definiciones concomitantes, en la que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0188] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula CI y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0189] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula CI y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF₃.

[0190] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula CI y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂. En otra realización, W es OCH₂CH₂OCH₃, CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

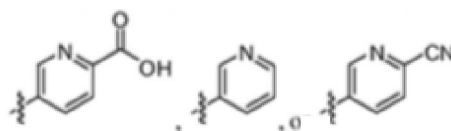
[0191] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula CI y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es NHR'.

[0192] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en

el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0193] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0194] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A¹ se selecciona de:



[0195] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en el que R¹ es H. En otra realización, R¹ es halógeno. En otra realización, R¹ es CN. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R¹ es CF₃.

[0196] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en el que R² es H. En otra realización, R² es halógeno. En otra realización, R² es Cl. En otra realización, R² es F. En otra realización, R² es CN. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R² es OCF₃. En otra realización, R² es F, Cl, CN, CF₃ o OCF₃.

[0197] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en el que R³ es H. En otra realización, R³ es halógeno. En otra realización, R³ es Cl. En otra realización, R³ es F. En otra realización, R³ es CN. En otra realización, R³ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R³ es *t*-butilo. En otra realización, R³ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃.

[0198] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en el que R⁴ es H. En otra realización, R⁴ es halógeno. En otra realización, R⁴ es CN. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁴ es CF₃.

[0199] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en el que R¹, R², R³, y R⁴ es H.

[0200] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en el que R⁵ es H. En otra realización, R⁵ es halógeno. En otra realización, R⁵ es Cl. En otra realización, R⁵ es F. En otra realización, R⁵ es CN. En otra realización, R⁵ es -XR^X. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁵ es CH₃. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁵ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o OCH(CH₃)₂. En otra realización, R⁵ es OCH₃. En otra realización, R⁵ es CH₂OH. En otra realización, R⁵ es OCF₃. En otra realización, R⁵ es OCHF₂.

[0201] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en el que R⁵ es H. En otra realización, R⁵ es halógeno. En otra realización, R⁵ es Cl. En otra realización, R⁵ es F. En otra realización, R⁵ es CN. En otra realización, R⁵ es -XR^X. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁵ es CH₃. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁵ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o

OCH(CH₃)₂. En otra realización, R^{5'} es OCH₃. En otra realización, R^{5'} es CH₂OH. En otra realización, R^{5'} es OCF₃. En otra realización, R^{5'} es OCHF₂.

[0202] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, R⁶ es H. En otra realización, R⁶ es halógeno. En otra realización, R⁶ es Cl. En otra realización, R⁶ es F. En otra realización, R⁶ es CN. En otra realización, R⁶ es -XR^X. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁶ es CH₃. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁶ es OCH₃.

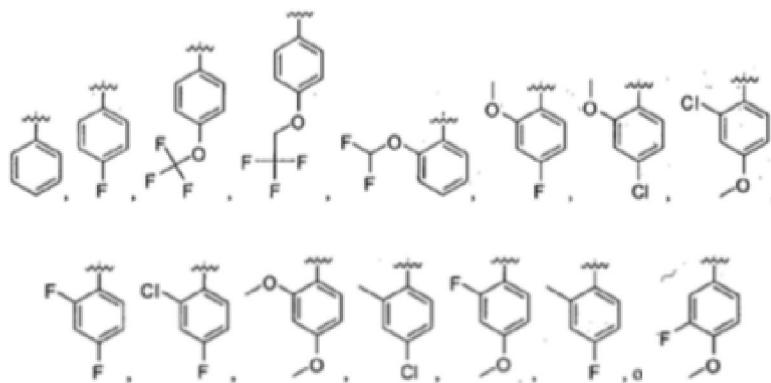
[0203] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en el que R^{6'} es H. En otra realización, R^{6'} es halógeno. En otra realización, R^{6'} es Cl. En otra realización, R^{6'} es F. En otra realización, R^{6'} es CN. En otra realización, R^{6'} es -XR^X. En otra realización, R^{6'} es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R^{6'} es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^{6'} es CH₃. En otra realización, R^{6'} es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R^{6'} es OCH₃.

[0204] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es H. En otra realización, R⁷ es halógeno. En otra realización, R⁷ es Cl. En otra realización, R⁷ es F. En otra realización, R⁷ es CN. En otra realización, R⁷ es -XR^X. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁷ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o isopropilo. En otra realización, R⁷ es CF₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se reemplazan por -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OC(CH₃)₃, CH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂.

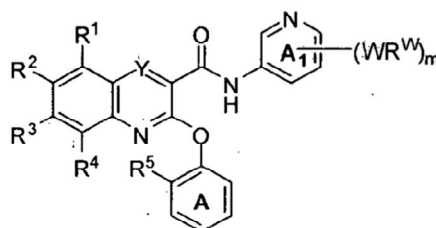
[0205] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C en el que R⁷ es -XR^X en la que X es un enlace y R^X es C₃-C₈ cicloalifático y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

[0206] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es -XR^X en la que X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O- y R^X es C₃-C₈ cicloalifáticos y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que X es OCH₂ y R^X es ciclopropilo.

[0207] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A se selecciona de:



[0208] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-C-1:



I-C-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH o N;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁵ es halógeno, CN, o -XR^X;

X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dichos C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0209] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-1 las definiciones concomitantes y, en la que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0210] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-1 y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0211] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-1 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF₃.

[0212] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-1 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂. En otra realización, W es OCH₂CH₂OCH₃, CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

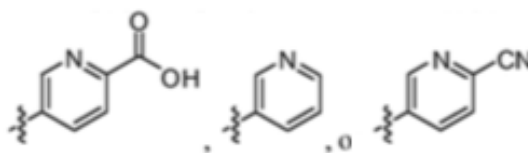
[0213] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-1 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN,

CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NHR'.

[0214] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-1 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0215] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-1 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0216] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-1 y las definiciones concomitantes y, en el que el anillo A¹ se selecciona de:



[0217] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-1 y las definiciones concomitantes y, en la que R¹ es H. En otra realización, R¹ es halógeno. En otra realización, R¹ es CN. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R¹ es CF₃.

[0218] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-1 y las definiciones concomitantes y, en el que R² es H. En otra realización, R² es halógeno. En otra realización, R² es C₁. En otra realización, R² es F. En otra realización, R² es CN. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R² es OCF₃. En otra realización, R² es F, Cl, CN, CF₃ o OCF₃.

[0219] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-1 y las definiciones concomitantes y, en el que R³ es H. En otra realización, R³ es halógeno. En otra realización, R³ es C₁. En otra realización, R³ es F. En otra realización, R³ es CN. En otra realización, R³ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R³ es *t*-butilo. En otra realización, R³ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃.

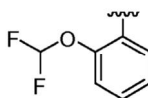
[0220] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-1 y las definiciones concomitantes y, en el que R⁴ es H. En otra realización, R⁴ es halógeno. En otra realización, R⁴ es CN. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁴ es CF₃.

[0221] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-1 y las definiciones concomitantes y, en la que R¹, R², R³, y R⁴ es H.

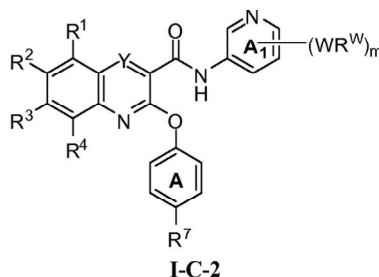
[0222] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-1 y las definiciones concomitantes y, en el que R⁵ es halógeno. En otra realización, R⁵ es C₁. En otra realización, R⁵ es F. En otra realización, R⁵ es CN. En otra realización, R⁵ es -XR^X. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R⁵ es

-XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁵ es CH₃. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁵ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o OCH(CH₃)₂. En otra realización, R⁵ es OCH₃. En otra realización, R⁵ es CH₂OH. En otra realización, R⁵ es OCF₃. En otra realización, R⁵ es OCHF₂.

[0223] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-1 y las definiciones concomitantes y, en el que el anillo A se selecciona de:



[0224] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula **CI-2**:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH o N;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁷ es halógeno, CN, o -XR^X;

X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0225] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-2 y las definiciones concomitantes y, en la que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0226] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-2 y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0227] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-2 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un

enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH_2 . En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR' . En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF_3 . En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF_3 .

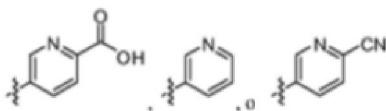
[0228] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-2 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2CH_2CF_3$, o $OCHF_2$. En otra realización, W es $OCH_2CH_2OCH_3$, CH_2OH , $OC(CH_3)_3$, o $CH_2CH_2OCH_3$.

[0229] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-2 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W es H, halógeno, OH, NH_2 , NHR' , NO_2 , CN, CF_3 , o OCF_3 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W es H, halógeno, OH, NH_2 , NHR' , NO_2 , CN, CF_3 , o OCF_3 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO-, o -SO₂-; y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es NH_2 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es NH_2 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es NHR' .

[0230] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-2 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades CH_2 no adyacentes de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C_2 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_2 puede sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C_2 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO-, o -SO₂-; y R^W está ausente.

[0231] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-2 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0232] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-2 y las definiciones concomitantes y, en el que el anillo A^1 se selecciona de:



[0233] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-2 y las definiciones concomitantes y, en el que R^1 es H. En otra realización, R^1 es halógeno. En otra realización, R^1 es CN. En otra realización, R^1 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^1 es CF_3 .

[0234] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-2 y las definiciones concomitantes y, en el que R^2 es H. En otra realización, R^2 es halógeno. En otra realización, R^2 es C1. En otra realización, R^2 es F. En otra realización, R^2 es CN. En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-

6 halógeno. En otra realización, R^2 es CF_3 . En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con $-O-$. En otra realización, R^2 es OCF_3 . En otra realización, R^2 es F, Cl, CN, CF_3 o OCF_3 .

5 **[0235]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-2 y las definiciones concomitantes y, en el que R^3 es H. En otra realización, R^3 es halógeno. En otra realización, R^3 es C1. En otra realización, R^3 es F. En otra realización, R^3 es CN. En otra realización, R^3 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^3 es *t*-butilo. En otra realización, R^3 es CF_3 . En otra realización, R^3 es CF_2CF_3 .

10 **[0236]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-2 y las definiciones concomitantes y, en el que R^4 es H. En otra realización, R^4 es halógeno. En otra realización, R^4 es CN. En otra realización, R^4 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^4 es CF_3 .

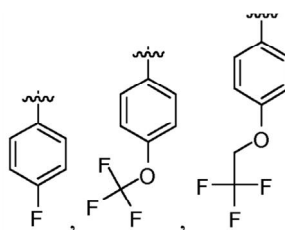
15 **[0237]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-2 y las definiciones concomitantes y, en el que R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es H.

[0238] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-2 y las definiciones concomitantes y, en el que R^7 es halógeno. En otra realización, R^7 es C1. En otra realización, R^7 es F. En otra realización, R^7 es CN. En otra realización, R^7 es $-XR^X$. En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente. En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^7 es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$ o isopropilo. En otra realización, R^7 es CF_3 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se reemplazan por $-O-$. En otra realización, R^7 es $OCH_2CH_2OCH_3$. En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con $-O-$. En otra realización, R^7 es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OC(CH_3)_3$, $CH_2CH_2OCH_3$. En otra realización, R^7 es OCF_3 , OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2CH_2CF_3$, o $OCHF_2$.

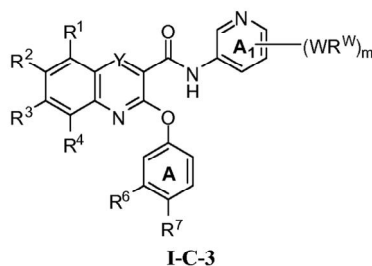
30 **[0239]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-2 en la que R^7 es $-XR^X$ en la que X es un enlace y R^X es C_3-C_8 cicloalifático y dicho C_3-C_8 cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_4 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

[0240] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-2 y las definiciones concomitantes y, en el que R^7 es $-XR^X$ en la que X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con $-O-$ y R^X es C_3-C_8 cicloalifático y dicho C_3-C_8 cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_4 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que X es OCH_2 y R^X es ciclopropilo.

40 **[0241]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-2 y las definiciones concomitantes y, en el que el anillo A se selecciona de:



[0242] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-C-3:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH o N;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁶ es halógeno, CN, o -XR^X;

R⁷ es halógeno, CN, o -XR^X;

X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0243] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-3 y las definiciones concomitantes y, en la que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0244] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-3 y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0245] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-3 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF₃.

[0246] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-3 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂. En otra realización, W es OCH₂CH₂OCH₃, CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

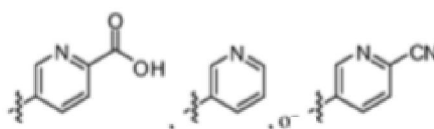
[0247] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-3 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-; y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H.

OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NHR'.

[0248] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-3 y las definiciones concomitantes y, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0249] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace I-C-3 y R^W es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0250] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-3 y las definiciones concomitantes y, en el que el anillo A¹ se selecciona de:



[0251] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-3 y las definiciones concomitantes y, en el que R¹ es H. En otra realización, R¹ es halógeno. En otra realización, R¹ es CN. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R¹ es CF₃.

[0252] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-3 y las definiciones concomitantes y, en el que R² es H. En otra realización, R² es halógeno. En otra realización, R² es C1. En otra realización, R² es F. En otra realización, R² es CN. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R² es OCF₃. En otra realización, R² es F, Cl, CN, CF₃ o OCF₃.

[0253] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-3 y las definiciones concomitantes y, en el que R³ es H. En otra realización, R³ es halógeno. En otra realización, R³ es C1. En otra realización, R³ es F. En otra realización, R³ es CN. En otra realización, R³ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R³ es *t*-butilo. En otra realización, R³ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃.

[0254] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-3 y las definiciones concomitantes y, en el que R⁴ es H. En otra realización, R⁴ es halógeno. En otra realización, R⁴ es CN. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁴ es CF₃.

[0255] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-3 y las definiciones concomitantes y, en la que R¹, R², R³, y R⁴ es H.

[0256] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-3 y las definiciones concomitantes y, R⁶ es halógeno. En otra realización, R⁶ es Cl. En otra realización, R⁶ es F. En otra realización, R⁶ es CN. En otra realización, R⁶ es -XR^X. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁶ es CH₃. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁶ es OCH₃.

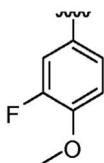
[0257] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-3 y las definiciones concomitantes y, en el que R⁷ es halógeno. En otra realización, R⁷ es Cl. En otra realización, R⁷ es F. En otra realización, R⁷ es CN. En otra realización, R⁷ es -XR^X. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra forma de realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido

con 0-6 halógeno. En otra realización, R^7 es CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ o isopropilo. En otra realización, R^7 es CF_3 . En otra realización, R^7 es $-\text{XR}^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ en el que dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ se reemplazan por -O-. En otra realización, R^7 es $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$. En otra realización, R^7 es $-\text{XR}^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ en el que dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ se sustituye con -O-. En otra realización, R^7 es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$. En otra realización, R^7 es OCF_3 , OCH_2CF_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, o OCHF_2 .

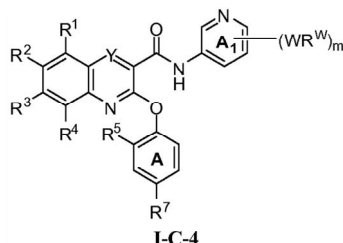
[0258] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-3 en la que R^7 es $-\text{XR}^X$ en la que X es un enlace y R^X es $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalifático y dicho $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En otra realización, R^7 es $-\text{XR}^X$ en la que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

[0259] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-3 y las definiciones concomitantes y, en el que R^7 es $-\text{XR}^X$ en la que X es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ en el que dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ se sustituye con -O- y R^X es $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalifático y dicho $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En otra realización, R^7 es $-\text{XR}^X$ en la que X es OCH_2 y R^X es ciclopropilo.

[0260] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-3 y las definiciones concomitantes y, en el que el anillo A se selecciona de:



[0261] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula **CI-4**:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH o N;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ en el que dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH_2 no adyacentes de dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH_2 , NHR^1 , NO_2 , CN, CF_3 , OCF_3 , o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^1 es H, halógeno, CN, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ en el que dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ pueden sustituirse con -O-;

R^2 es H, halógeno, CN, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ en el que dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ pueden sustituirse con -O-;

R^3 es H, halógeno, CN, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ en el que dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ pueden sustituirse con -O-;

R^4 es H, halógeno, CN, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ en el que dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ pueden sustituirse con -O-;

R^5 es halógeno, CN, o $-\text{XR}^X$;

R^7 es halógeno, CN, o $-\text{XR}^X$;

X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0262] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula CI-4 y las definiciones concomitantes, en el que Y es C. En otra realización, Y es N.

[0263] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-4 y las definiciones concomitantes, en donde m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0264] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula CI-4 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF₃.

[0265] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-4 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂. En otra realización, W es OCH₂CH₂OCH₃, CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

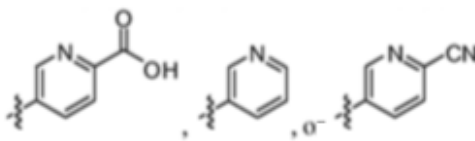
[0266] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-4 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es NHR'.

[0267] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-4 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0268] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace CI-4 y R^W es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0269] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-4 y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A¹ se selecciona de:

5



10 **[0270]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-4 y las definiciones concomitantes, en el que R^1 es H. En otra realización, R^1 es halógeno. En otra realización, R^1 es CN. En otra realización, R^1 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^1 es CF_3 .

15 **[0271]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-4 y las definiciones concomitantes, en el que R^2 es H. En otra realización, R^2 es halógeno. En otra realización, R^2 es Cl. En otra realización, R^2 es F. En otra realización, R^2 es CN. En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^2 es CF_3 . En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^2 es OCF_3 . En otra realización, R^2 es F, Cl, CN, CF_3 o OCF_3 .

20 **[0272]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-4 y las definiciones concomitantes, en el que R^3 es H. En otra realización, R^3 es halógeno. En otra realización, R^3 es Cl. En otra realización, R^3 es F. En otra realización, R^3 es CN. En otra realización, R^3 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^3 es *t*-butilo. En otra realización, R^3 es CF_3 . En otra realización, R^3 es CF_2CF_3 .

25 **[0273]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-4 y las definiciones concomitantes, en el que R^4 es H. En otra realización, R^4 es halógeno. En otra realización, R^4 es CN. En otra realización, R^4 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^4 es CF_3 .

30 **[0274]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-4 y las definiciones concomitantes, en la que R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es H.

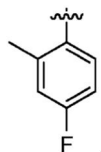
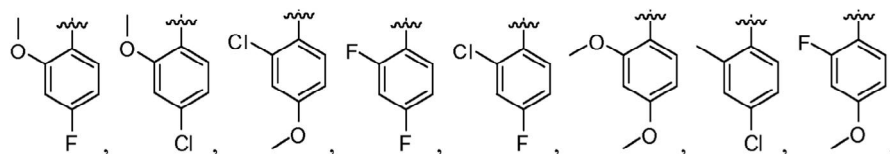
35 **[0275]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-4 y las definiciones concomitantes, en el que R^5 es halógeno. En otra realización, R^5 es Cl. En otra realización, R^5 es F. En otra realización, R^5 es CN. En otra realización, R^5 es $-XR^X$. En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente. En otra forma de realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^5 es CH_3 . En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^5 es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, o $OCH(CH_3)_2$. En otra realización, R^5 es OCH_3 . En otra realización, R^5 es CH_2OH . En otra realización, R^5 es OCF_3 . En otra realización, R^5 es $OCHF_2$.

40 **[0276]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-4 y las definiciones concomitantes, en el que R^7 es H. En otra realización, R^7 es halógeno. En otra realización, R^7 es Cl. En otra realización, R^7 es F. En otra realización, R^7 es CN. En otra realización, R^7 es $-XR^X$. En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente. En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^7 es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$ o isopropilo. En otra realización, R^7 es CF_3 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se reemplazan por -O-. En otra realización, R^7 es $OCH_2CH_2OCH_3$. En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^7 es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OC(CH_3)_3$, $CH_2CH_2OCH_3$. En otra forma de realización, R^7 es OCF_3 , OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2CH_2CF_3$, o $OCHF_2$.

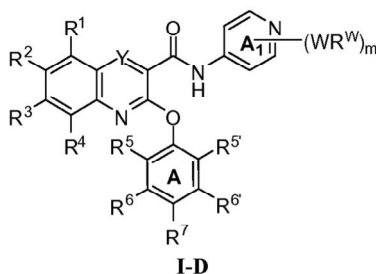
50 **[0277]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-4 en la que R^7 es $-XR^X$ en el que X es un enlace y R^X es C_3-C_8 cicloalifático y dicho C_3-C_8 cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_4 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

55 **[0278]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-4 y las definiciones concomitantes, en el que R^7 es $-XR^X$ en la que X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O- y R^X es C_3-C_8 cicloalifático y dicho C_3-C_8 cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_4 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que X es OCH_2 y R^X es ciclopropilo.

60 **[0279]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-C-4 y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A se selecciona de:



[0280] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-D:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH o N;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁵ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R^{5'} es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁶ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R^{6'} es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁷ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0281] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en la que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0282] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en

el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0283] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NHR' , NO_2 , CN, CF_3 , o OCF_3 . En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH_2 . En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR' . En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF_3 . En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF_3 .

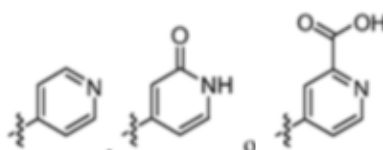
[0284] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2CH_2CF_3$, o $OCHF_2$. En otra realización, W es $OCH_2CH_2OCH_3$, CH_2OH , $OC(CH_3)_3$, o $CH_2CH_2OCH_3$.

[0285] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W es H, halógeno, OH, NH_2 , NHR' , NO_2 , CN, CF_3 , o OCF_3 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W es H, halógeno, OH, NH_2 , NHR' , NO_2 , CN, CF_3 , o OCF_3 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO-, o -SO₂-; y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es NH_2 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es NH_2 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es NHR' .

[0286] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W ausente. En otra realización, W es alquilo C_2 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_2 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C_2 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO-, o -SO₂-; y R^W está ausente.

[0287] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0288] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A^1 se selecciona de:



[0289] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en el que R^1 es H. En otra realización, R^1 es halógeno. En otra realización, R^1 es CN. En otra realización, R^1 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^1 es CF_3 .

[0290] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en el que R^2 es H. En otra realización, R^2 es halógeno. En otra realización, R^2 es Cl. En otra realización, R^2 es F. En otra realización, R^2 es CN. En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^2 es CF_3 . En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^2 es OCF_3 . En otra realización, R^2 es F, Cl, CN, CF_3 o OCF_3 .

[0291] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en el que R^3 es H. En otra realización, R^3 es halógeno. En otra realización, R^3 es Cl. En otra realización, R^3 es F. En otra realización, R^3 es CN. En otra realización, R^3 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^3 es *t*-butilo. En otra realización, R^3 es CF_3 . En otra realización, R^3 es CF_2CF_3 .

[0292] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en el que R^4 es H. En otra realización, R^4 es halógeno. En otra realización, R^4 es CN. En otra realización, R^4 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^4 es CF_3 .

[0293] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en la que R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es H.

[0294] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en el que R^5 es H. En otra realización, R^5 es halógeno. En otra realización, R^5 es C1. En otra realización, R^5 es F. En otra realización, R^5 es CN. En otra realización, R^5 es $-XR^X$. En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente. En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^5 es CH_3 . En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^5 es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, o $OCH(CH_3)_2$. En otra realización, R^5 es OCH_3 . En otra realización, R^5 es CH_2OH . En otra realización, R^5 es OCF_3 . En otra realización, R^5 es $OCHF_2$.

[0295] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en el que $R^{5'}$ es H. En otra realización, $R^{5'}$ es halógeno. En otra realización, $R^{5'}$ es Cl. En otra realización, $R^{5'}$ es F. En otra realización, $R^{5'}$ es CN. En otra realización, $R^{5'}$ es $-XR^X$. En otra realización, $R^{5'}$ es $-XR^X$ en la que R^X está ausente. En otra realización, $R^{5'}$ es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, $R^{5'}$ es CH_3 . En otra realización, $R^{5'}$ es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, $R^{5'}$ es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, o $OCH(CH_3)_2$. En otra realización, $R^{5'}$ es OCH_3 . En otra realización, $R^{5'}$ es CH_2OH . En otra realización, $R^{5'}$ es OCF_3 . En otra realización, $R^{5'}$ es $OCHF_2$.

[0296] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, R^6 es H. En otra realización, R^6 es halógeno. En otra realización, R^6 es Cl. En otra realización, R^6 es F. En otra realización, R^6 es CN. En otra realización, R^6 es $-XR^X$. En otra realización, R^6 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente. En otra realización, R^6 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^6 es CH_3 . En otra realización, R^6 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^6 es OCH_3 .

[0297] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en el que $R^{6'}$ es H. En otra realización, $R^{6'}$ es halógeno. En otra realización, $R^{6'}$ es Cl. En otra realización, $R^{6'}$ es F. En otra realización, $R^{6'}$ es CN. En otra realización, $R^{6'}$ es $-XR^X$. En otra realización, $R^{6'}$ es $-XR^X$ en la que R^X está ausente. En otra realización, $R^{6'}$ es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, $R^{6'}$ es CH_3 . En otra realización, $R^{6'}$ es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, $R^{6'}$ es OCH_3 .

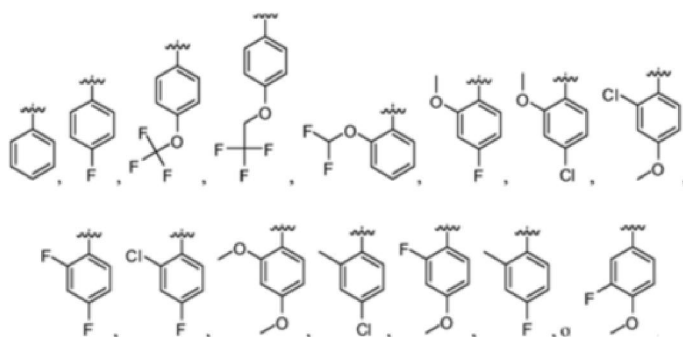
[0298] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en el que R^7 es H. En otra realización, R^7 es halógeno. En otra realización, R^7 es Cl. En otra realización, R^7 es F. En otra realización, R^7 es CN. En otra realización, R^7 es $-XR^X$. En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente. En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^7 es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$ o isopropilo. En otra realización, R^7 es CF_3 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se

reemplazan por -O-. En otra realización, R^7 es $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$. En otra realización, R^7 es $-\text{XR}^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ en el que dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ se sustituye con -O-. En otra realización, R^7 es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$. En otra realización, R^7 es OCF_3 , OCH_2CF_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, o OCHF_2 .

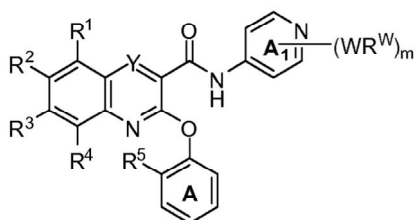
[0299] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D en el que R^7 es $-\text{XR}^X$ en la que X es un enlace y R^X es $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalifático y dicho $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En otra realización, R^7 es $-\text{XR}^X$ en la que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

[0300] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en la que R^7 es $-\text{XR}^X$ en donde X es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ en el que dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ se sustituye con -O- y R^X es $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalifático y dicho $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En otra realización, R^7 es $-\text{XR}^X$ en la que X es OCH_2 y R^X es ciclopropilo.

[0301] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A se selecciona de:



[0302] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula **ID-1**:



ID-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH o N;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ en el que dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH_2 no adyacentes de dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^1 es H, halógeno, CN, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ en el que dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ pueden sustituirse con -O-;

R^2 es H, halógeno, CN, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ en el que dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ pueden sustituirse con -O-;

R^3 es H, halógeno, CN, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ en el que dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ pueden sustituirse con -O-;

R^4 es H, halógeno, CN, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ en el que dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ pueden sustituirse con -O-;

R⁵ es halógeno, CN, o -XR^X;

X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0303] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-1 y las definiciones concomitantes, en el que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0304] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-1 y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0305] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-1 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF₃.

[0306] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-1 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂. En otra realización, W es OCH₂CH₂OCH₃, CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

[0307] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-1 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NHR'.

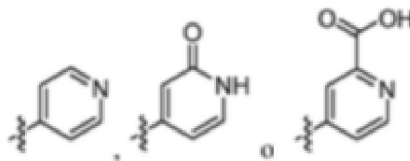
[0308] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-1 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0309] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-1 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0310] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-1 y las definiciones concomitantes, en

el que el anillo A¹ se selecciona

de:



[0311] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-1 y las definiciones concomitantes, en el que R¹ es H. En otra realización, R¹ es halógeno. En otra realización, R¹ es CN. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R¹ es CF₃.

[0312] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-1 y las definiciones concomitantes, en el que R² es H. En otra realización, R² es halógeno. En otra realización, R² es Cl. En otra realización, R² es F. En otra realización, R² es CN. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R² es OCF₃. En otra realización, R² es F, Cl, CN, CF₃ o OCF₃.

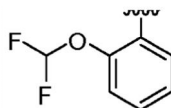
[0313] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-1 y las definiciones concomitantes, en el que R³ es H. En otra realización, R³ es halógeno. En otra realización, R³ es Cl. En otra realización, R³ es F. En otra realización, R³ es CN. En otra realización, R³ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R³ es *t*-butilo. En otra realización, R³ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃.

[0314] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-1 y las definiciones concomitantes, en el que R⁴ es H. En otra realización, R⁴ es halógeno. En otra realización, R⁴ es CN. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁴ es CF₃.

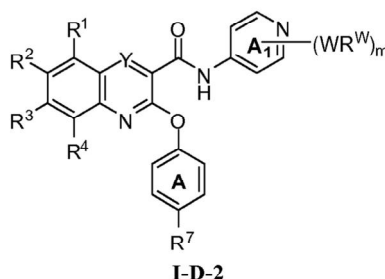
[0315] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-1 y las definiciones concomitantes, en la que R¹, R², R³, y R⁴ es H.

[0316] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-1 y las definiciones concomitantes, en el que R⁵ es halógeno. En otra realización, R⁵ es Cl. En otra realización, R⁵ es F. En otra realización, R⁵ es CN. En otra realización, R⁵ es -XR^X. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra forma de realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁵ es CH₃. En otra realización, R⁵ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁵ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o OCH(CH₃)₂. En otra realización, R⁵ es OCH₃. En otra realización, R⁵ es CH₂OH. En otra realización, R⁵ es OCF₃. En otra realización, R⁵ es OCHF₂.

[0317] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-1 y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A se selecciona de:



[0318] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula ID-2:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

- 5 Y es CH o N;
m es un número entero de 0 a 5 inclusive;
W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂;
R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros
10 saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C₁-C₆;
R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;
R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde
15 hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;
R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;
R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;
20 R⁷ es halógeno, CN, o -XR^X;
X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y
R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes
25 seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0319] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-2 y las definiciones concomitantes, en la que Y es CH. En otra realización, Y es N.

- 30 **[0320]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-2 y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

- [0321]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-2 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF₃.

- 40 **[0322]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-2 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂. En otra realización, W es OCH₂CH₂OCH₃, CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

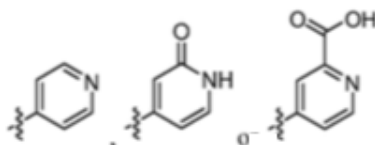
- [0323]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-2 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y

R_W es NHR¹.

[0324] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-2 y las definiciones concomitantes de la fórmula, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0325] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-2 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0326] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-2 y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A¹ se selecciona de:



[0327] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-2 y las definiciones concomitantes, en el que R¹ es H. En otra realización, R¹ es halógeno. En otra realización, R¹ es CN. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R¹ es CF₃.

[0328] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-2 y las definiciones concomitantes, en el que R² es H. En otra realización, R² es halógeno. En otra realización, R² es Cl. En otra realización, R² es F. En otra realización, R² es CN. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R² es OCF₃. En otra realización, R² es F, Cl, CN, CF₃ o OCF₃.

[0329] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-2 y las definiciones concomitantes, en el que R³ es H. En otra realización, R³ es halógeno. En otra realización, R³ es Cl. En otra realización, R³ es F. En otra realización, R³ es CN. En otra realización, R³ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R³ es *t*-butilo. En otra realización, R³ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃.

[0330] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-2 y las definiciones concomitantes, en el que R⁴ es H. En otra realización, R⁴ es halógeno. En otra realización, R⁴ es CN. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁴ es CF₃.

[0331] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-2 y las definiciones concomitantes, en el que R¹, R², R³, y R⁴ es H.

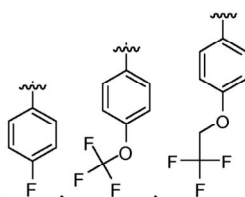
[0332] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-2 y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es halógeno. En otra realización, R⁷ es Cl. En otra realización, R⁷ es F. En otra realización, R⁷ es CN. En otra realización, R⁷ es -XR^X. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente. En otra forma de realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁷ es CH₃. CH₂CH₃. CH₂CH₂CH₃ o isopropilo. En otra realización, R⁷ es CF₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se reemplazan por -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OC(CH₃)₃. CH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂.

[0333] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-2 en el que R⁷ es -XR^X en el que X es

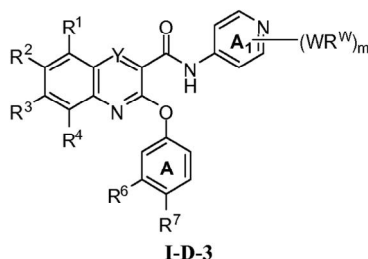
un enlace y R^X es C_3-C_8 cicloalifático y dicho C_3-C_8 cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_4 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en la que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

[0334] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-2 y las definiciones concomitantes, en el que R^7 es $-XR^X$ en la que X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con $-O-$ y R^X es C_3-C_8 cicloalifático y dicho C_3-C_8 cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_4 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en el que X es OCH_2 y R^X es ciclopropilo.

[0335] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-2 y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A se selecciona de:



[0336] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-D-3:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH o N;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH_2 no adyacentes de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con $-O-$, $-CO-$, $-S-$, $-SO-$, o $-SO_2-$;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH_2 , NHR' , NO_2 , CN, CF_3 , OCF_3 , o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C_1-C_6 ;

R^1 es H, halógeno, CN, o alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con $-O-$;

R^2 es H, halógeno, CN, o alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con $-O-$;

R^3 es H, halógeno, CN, o alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con $-O-$;

R^4 es H, halógeno, CN, o alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con $-O-$;

R^6 es halógeno, CN, o $-XR^X$;

R^7 es halógeno, CN, o $-XR^X$;

X es un enlace o alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH_2 no adyacentes de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con $-O-$; y

R^X está ausente, H o C_3-C_8 cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho C_3-C_8 cicloalifático puede ser reemplazado por $-O-$ y dicho C_3-C_8 cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_4 .

[0337] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-3 y las definiciones concomitantes, en el que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0338] En otra realización, la invención presenta un compuesto de definiciones I-D-3 y el encargado de fórmula, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0339] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-3 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NHR' , NO_2 , CN, CF_3 , o OCF_3 . En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH_2 . En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR' . En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF_3 . En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF_3 .

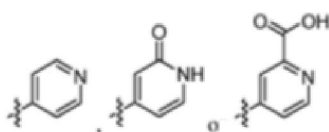
[0340] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-3 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2CH_2CF_3$, o $OCHF_2$. En otra realización, W es $OCH_2CH_2OCH_3$, CH_2OH , $OC(CH_3)_3$, o $CH_2CH_2OCH_3$.

[0341] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-3 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH_2 , NHR' , NO_2 , CN, CF_3 , o OCF_3 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH_2 , NHR' , NO_2 , CN, CF_3 , o OCF_3 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es NH_2 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es NH_2 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es NHR' .

[0342] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-3 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades CH_2 no adyacentes de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W ausente. En otra realización, W es alquilo C_2 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_2 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C_2 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0343] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-3 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0344] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-3 y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A^1 se selecciona de:



[0345] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-3 y las definiciones concomitantes, en

el que R¹ es H. En otra realización, R¹ es halógeno. En otra realización, R¹ es CN. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R¹ es CF₃.

[0346] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-3 y las definiciones concomitantes, en el que R² es H. En otra realización, R² es halógeno. En otra realización, R² es Cl. En otra realización, R² es F. En otra realización, R² es CN. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R² es OCF₃. En otra realización, R² es F, Cl, CN, CF₃ o OCF₃.

[0347] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-3 y las definiciones concomitantes, en el que R³ es H. En otra realización, R³ es halógeno. En otra realización, R³ es Cl. En otra realización, R³ es F. En otra realización, R³ es CN. En otra realización, R³ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R³ es *t*-butilo. En otra realización, R³ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃.

[0348] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-3 y las definiciones concomitantes, en el que R⁴ es H. En otra realización, R⁴ es halógeno. En otra realización, R⁴ es CN. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁴ es CF₃.

[0349] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-3 y las definiciones concomitantes, en el que R¹, R², R³, y R⁴ es H.

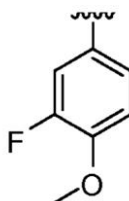
[0350] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-3 y las definiciones concomitantes, R⁶ es halógeno. En otra realización, R⁶ es Cl. En otra realización, R⁶ es F. En otra realización, R⁶ es CN. En otra realización, R⁶ es -XR^X. En otra realización, R⁶ es -XR^X en el que R^X está ausente. En otra realización, R⁶ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁶ es CH₃. En otra realización, R⁶ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en donde una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁶ es OCH₃.

[0351] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-3 y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es halógeno. En otra realización, R⁷ es Cl. En otra realización, R⁷ es F. En otra realización, R⁷ es CN. En otra realización, R⁷ es -XR^X. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente. En otra forma de realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁷ es CH₃. CH₂CH₃. CH₂CH₂CH₃ o isopropilo. En otra realización, R⁷ es CF₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en la que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se reemplazan por -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OC(CH₃)₃. CH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂.

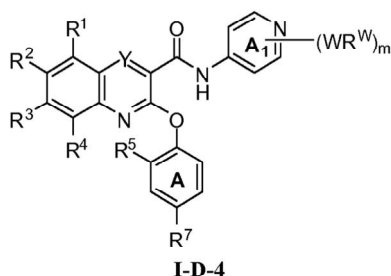
[0352] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-3 en el que R⁷ es -XR^X en el que X es un enlace y R^X es C₃-C₈ cicloalifático y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

[0353] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-3 y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es -XR^X en el que X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O- y R^X es C₃-C₈ cicloalifático y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que X es OCH₂ y R^X es ciclopropilo.

[0354] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-3 y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A se selecciona de:



[0355] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-D-4:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH o N;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁵ es halógeno, CN, o -XR^X;

R⁷ es halógeno, CN, o -XR^X;

X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0356] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-4 y las definiciones concomitantes, en la que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0357] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-4 y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0358] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-4 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF₃.

[0359] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-4 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂. En otra realización, W es OCH₂CH₂OCH₃, CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

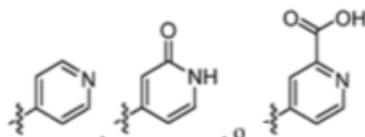
[0360] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-4 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂ y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN,

CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NHR'.

[0361] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-4 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0362] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-4 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, W es un enlace y R^W es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, o tetrazolilo.

[0363] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-4 y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A¹ se selecciona de:



[0364] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-4 y las definiciones concomitantes, en el que R¹ es H. En otra realización, R¹ es halógeno. En otra realización, R¹ es CN. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R¹ es CF₃.

[0365] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-4 y las definiciones concomitantes, en el que R² es H. En otra realización, R² es halógeno. En otra realización, R² es Cl. En otra realización, R² es F. En otra realización, R² es CN. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R² es OCF₃. En otra realización, R² es F, Cl, CN, CF₃ o OCF₃.

[0366] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-4 y las definiciones concomitantes, en el que R³ es H. En otra realización, R³ es halógeno. En otra realización, R³ es Cl. En otra realización, R³ es F. En otra realización, R³ es CN. En otra realización, R³ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R³ es *t*-butilo. En otra realización, R³ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃.

[0367] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-4 y las definiciones concomitantes, en el que R⁴ es H. En otra realización, R⁴ es halógeno. En otra realización, R⁴ es CN. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁴ es CF₃.

[0368] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-4 y las definiciones concomitantes, en el que R¹, R², R³, y R⁴ es H.

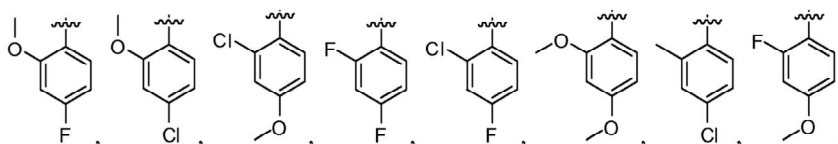
[0369] En otra realización, la invención presenta un compuesto de I-D-4 y las definiciones concomitantes de la fórmula, en la que R^5 es halógeno. En otra realización, R^5 es Cl. En otra realización, R^5 es F. En otra realización, R^5 es CN. En otra realización, R^5 es $-XR^X$. En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente. En otra forma de realización, R^5 es $-XR^X$ en la que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^5 es CH_3 . En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en el que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^5 es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, o $OCH(CH_3)_2$. En otra realización, R^5 es OCH_3 . En otra realización, R^5 es CH_2OH . En otra realización, R^5 es OCF_3 . En otra realización, R^5 es $OCHF_2$.

[0370] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-4 y las definiciones concomitantes, en el que R^7 es H. En otra realización, R^7 es halógeno. En otra realización, R^7 es Cl. En otra realización, R^7 es F. En otra realización, R^7 es CN. En otra realización, R^7 es $-XR^X$. En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en el que R^X está ausente. En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en el que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^7 es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$ o isopropilo. En otra realización, R^7 es CF_3 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en el que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se reemplazan por -O-. En otra realización, R^7 es $OCH_2CH_2OCH_3$. En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en el que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^7 es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, $OC(CH_3)_3$, $CH_2CH_2OCH_3$. En otra forma de realización, R^7 es OCF_3 , OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2CH_2CF_3$, o $OCHF_2$.

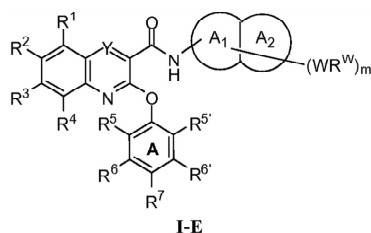
[0371] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-4 en el que R^7 es $-XR^X$ en el que X es un enlace y R^X es C_3-C_8 cicloalifático y dicho C_3-C_8 cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_4 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en el que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

[0372] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-4 y las definiciones concomitantes, en el que R^7 es $-XR^X$ en el que X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O- y R^X es C_3-C_8 cicloalifático y dicho C_3-C_8 cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_4 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en el que X es OCH_2 y R^X es ciclopropilo.

[0373] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-D-4 y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A se selecciona de:



[0374] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-E:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH o N;

A₁ y A₂, juntos, forman un anillo bicíclico aromático de 8-9 miembros, en el que cada anillo contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁵ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R^{5'} es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁶ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R^{6'} es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁷ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

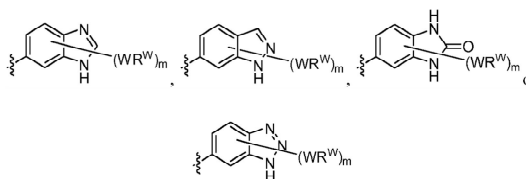
X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0375] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en la que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0376] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en la que A₁ es un anillo aromático de 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, y A₂ es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, A₁ es fenilo y A₂ es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En otra realización, A₁ es fenilo y A₂ es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, o triazolilo.

[0377] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que A₁ y A₂, en conjunto, se seleccionan de:



[0378] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0379] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF₃.

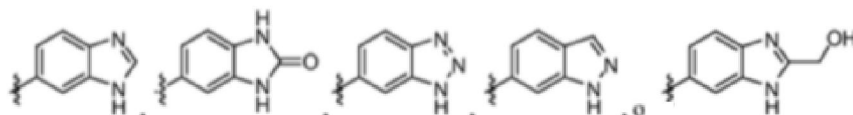
[0380] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆

en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂. En otra realización, W es OCH₂CH₂OCH₃, CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

[0381] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es NHR'.

[0382] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0383] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, A₁ y A₂, junto con WR^W, se seleccionan de:



[0384] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que R¹ es H. En otra realización, R¹ es halógeno. En otra realización, R¹ es CN. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R¹ es CF₃.

[0385] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que R² es H. En otra realización, R² es halógeno. En otra realización, R² es Cl. En otra realización, R² es F. En otra realización, R² es CN. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R² es OCF₃. En otra realización, R² es F, Cl, CN, CF₃ o OCF₃.

[0386] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que R³ es H. En otra realización, R³ es halógeno. En otra realización, R³ es Cl. En otra realización, R³ es F. En otra realización, R³ es CN. En otra realización, R³ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R³ es *t*-butilo. En otra realización, R³ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃.

[0387] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que R⁴ es H. En otra realización, R⁴ es halógeno. En otra realización, R⁴ es CN. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁴ es CF₃.

[0388] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que R¹, R², R³, y R⁴ es H.

[0389] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que R⁵ es H. En otra realización, R⁵ es halógeno. En otra realización, R⁵ es Cl. En otra realización, R⁵ es F. En otra realización, R⁵ es CN. En otra realización, R⁵ es -XR^X. En otra realización, R⁵ es -XR^X en el que R^X está ausente. En otra realización, R⁵ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁵ es CH₃. En otra realización, R⁵ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁵ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o OCH(CH₃)₂. En otra realización, R⁵ es OCH₃. En otra realización, R⁵ es CH₂OH. En otra realización, R⁵ es OCF₃. En otra realización, R⁵ es OCHF₂.

[0390] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que R⁵ es H. En otra realización, R⁵ es halógeno. En otra realización, R⁵ es Cl. En otra realización, R⁵ es F. En otra realización, R⁵ es CN. En otra realización, R⁵ es -XR^X. En otra realización, R⁵ es -XR^X en el que R^X está ausente. En otra realización, R⁵ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁵ es CH₃. En otra realización, R⁵ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁵ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o OCH(CH₃)₂. En otra realización, R⁵ es OCH₃. En otra realización, R⁵ es CH₂OH. En otra realización, R⁵ es OCF₃. En otra realización, R⁵ es OCHF₂.

[0391] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, R⁶ es H. En otra realización, R⁶ es halógeno. En otra realización, R⁶ es Cl. En otra realización, R⁶ es F. En otra realización, R⁶ es CN. En otra realización, R⁶ es -XR^X. En otra realización, R⁶ es -XR^X en el que R^X está ausente. En otra realización, R⁶ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁶ es CH₃. En otra realización, R⁶ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁶ es OCH₃.

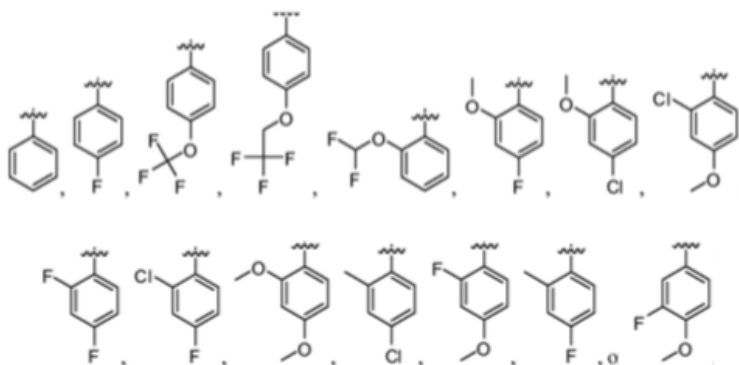
[0392] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que R⁶ es H. En otra realización, R⁶ es halógeno. En otra realización, R⁶ es Cl. En otra realización, R⁶ es F. En otra realización, R⁶ es CN. En otra realización, R⁶ es -XR^X. En otra realización, R⁶ es -XR^X en el que R^X está ausente. En otra realización, R⁶ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁶ es CH₃. En otra realización, R⁶ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁶ es OCH₃.

[0393] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es H. En otra realización, R⁷ es halógeno. En otra realización, R⁷ es Cl. En otra realización, R⁷ es F. En otra realización, R⁷ es CN. En otra realización, R⁷ es -XR^X. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁷ es CH₃. CH₂CH₃. CH₂CH₂CH₃ o isopropilo. En otra realización, R⁷ es CF₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se reemplazan por -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OC(CH₃)₃. CH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂.

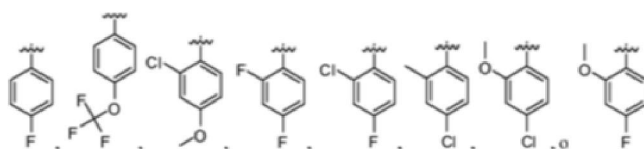
[0394] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E en el que R⁷ es -XR^X en el que X es un enlace y R^X es C₃-C₈ cicloalifático y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

[0395] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es -XR^X en el que X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O- y R^X es C₃-C₈ cicloalifático y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que X es OCH₂ y R^X es ciclopropilo.

[0396] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A se selecciona de:



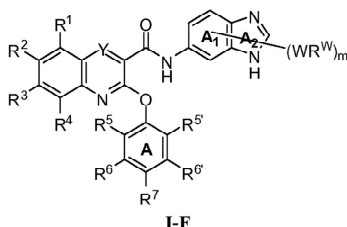
[0397] En otra forma de realización el anillo A se selecciona de:



[03998] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que R¹, R², R³ y R⁴ son H.

[0399] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-E y las definiciones concomitantes, en el que R⁵ y R⁷ son cada uno independientemente halógeno, o -XR^x y R⁵, R⁶, y R⁶ son cada uno hidrógeno. En otra realización, R⁵ y R⁷ son cada uno independientemente F, Cl, CH₃, OCF₃, o OCH₃.

[0400] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-F:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

Yes CH o N:

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁵ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R^{5'} es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁶ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R^{6'} es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁷ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0401] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF y las definiciones concomitantes, en la que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0402] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0403] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula IF y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF₃.

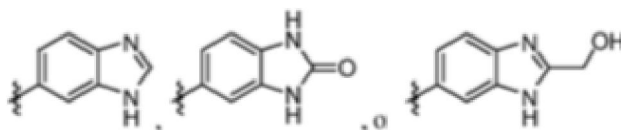
[0404] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂. En otra realización, W es OCH₂CH₂OCH₃, CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

[0405] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se reemplaza por -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NHR'.

[0406] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes de CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0407] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en la que A₁ y A₂, junto con WR^W, se seleccionan de:

5



10 **[0408]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en el que R^1 es H. En otra realización, R^1 es halógeno. En otra realización, R^1 es CN. En otra realización, R^1 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^1 es CF_3 .

15 **[0409]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en el que R^2 es H. En otra realización, R^2 es halógeno. En otra realización, R^2 es Cl. En otra realización, R^2 es F. En otra realización, R^2 es CN. En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^2 es CF_3 . En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^2 es OCF_3 . En otra realización, R^2 es F, Cl, CN, CF_3 o OCF_3 .

20 **[0410]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en el que R^3 es H. En otra realización, R^3 es halógeno. En otra realización, R^3 es Cl. En otra realización, R^3 es F. En otra realización, R^3 es CN. En otra realización, R^3 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^3 es *t*-butilo. En otra realización, R^3 es CF_3 . En otra realización, R^3 es CF_2CF_3 .

25 **[0411]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en el que R^4 es H. En otra realización, R^4 es halógeno. En otra realización, R^4 es CN. En otra realización, R^4 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^4 es CF_3 .

30 **[0412]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en el que R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es H.

35 **[0413]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en el que R^5 es H. En otra realización, R^5 es halógeno. En otra realización, R^5 es Cl. En otra realización, R^5 es F. En otra realización, R^5 es CN. En otra realización, R^5 es $-XR^X$. En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en el que R^X está ausente. En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en el que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^5 es CH_3 . En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en el que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^5 es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, o $OCH(CH_3)_2$. En otra realización, R^5 es OCH_3 . En otra realización, R^5 es CH_2OH . En otra realización, R^5 es OCF_3 . En otra realización, R^5 es $OCHF_2$.

45 **[0414]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en el que R^5 es H. En otra realización, R^5 es halógeno. En otra realización, R^5 es Cl. En otra realización, R^5 es F. En otra realización, R^5 es CN. En otra realización, R^5 es $-XR^X$. En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en el que R^X está ausente. En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en el que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^5 es CH_3 . En otra realización, R^5 es $-XR^X$ en el que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^5 es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, o $OCH(CH_3)_2$. En otra realización, R^5 es OCH_3 . En otra realización, R^5 es CH_2OH . En otra realización, R^5 es OCF_3 . En otra realización, R^5 es $OCHF_2$.

50 **[0415]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, R^6 es H. En otra realización, R^6 es halógeno. En otra realización, R^6 es Cl. En otra realización, R^6 es F. En otra realización, R^6 es CN. En otra realización, R^6 es $-XR^X$. En otra realización, R^6 es $-XR^X$ en el que R^X está ausente. En otra realización, R^6 es $-XR^X$ en el que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^6 es CH_3 . En otra realización, R^6 es $-XR^X$ en el que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^6 es OCH_3 .

60 **[0416]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en el que R^6 es H. En otra realización, R^6 es halógeno. En otra realización, R^6 es Cl. En otra realización, R^6 es F. En otra realización, R^6 es CN. En otra realización, R^6 es $-XR^X$. En otra realización, R^6 es $-XR^X$ en el que R^X está ausente. En otra realización, R^6 es $-XR^X$ en el que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^6 es CH_3 . En otra realización, R^6 es $-XR^X$ en el que R^X está ausente y X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad

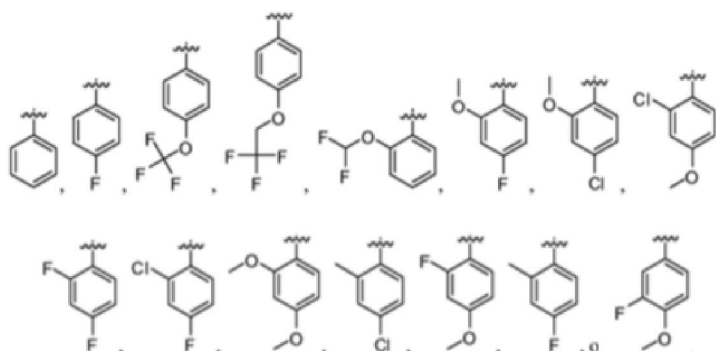
CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁶ es OCH₃.

[0417] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es H. En otra realización, R⁷ es halógeno. En otra realización, R⁷ es Cl. En otra realización, R⁷ es F. En otra realización, R⁷ es CN. En otra realización, R⁷ es -XR^X. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁷ es CH₃. CH₂CH₃. CH₂CH₂CH₃ o isopropilo. En otra realización, R⁷ es CF₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se reemplazan por -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OC(CH₃)₃. CH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂.

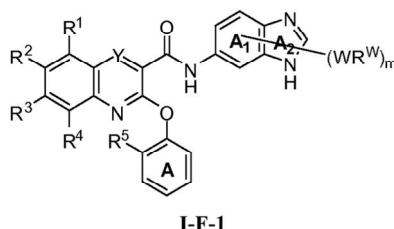
[0418] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F en el que R⁷ es -XR^X en el que X es un enlace y R^X es C₃-C₈ cicloalifáticos y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

[0419] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es -XR^X en el que X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O- y R^X es C₃-C₈ cicloalifático y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que X es OCH₂ y R^X es ciclopropilo.

[0420] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A se selecciona de:



[0421] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-F-1:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH o N;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente

seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁵ es halógeno, CN, o -XR^X;

X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0422] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-1 y las definiciones concomitantes, en la que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0423] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-1 y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0424] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-1 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF₃.

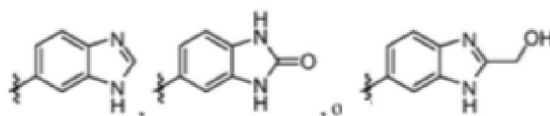
[0425] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-1 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂. En otra realización, W es OCH₂CH₂OCH₃, CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

[0426] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-1 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂ y R^W es NHR'.

[0427] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-1 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0428] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-1 y las definiciones concomitantes, en

el que A₁ y A₂, junto con WR^W, se seleccionan de:



[0429] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-1 y las definiciones concomitantes, en el que R¹ es H. En otra realización, R¹ es halógeno. En otra realización, R¹ es CN. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R¹ es CF₃.

[0430] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-1 y las definiciones concomitantes, en el que R² es H. En otra realización, R² es halógeno. En otra realización, R² es Cl. En otra realización, R² es F. En otra realización, R² es CN. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R² es OCF₃. En otra realización, R² es F, Cl, CN, CF₃ o OCF₃.

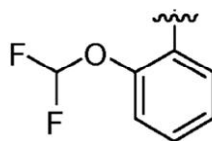
[0431] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-1 y las definiciones concomitantes, en el que R³ es H. En otra realización, R³ es halógeno. En otra realización, R³ es Cl. En otra realización, R³ es F. En otra realización, R³ es CN. En otra realización, R³ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R³ es *t*-butilo. En otra realización, R³ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃.

[0432] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-1 y las definiciones concomitantes, en el que R⁴ es H. En otra realización, R⁴ es halógeno. En otra realización, R⁴ es CN. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁴ es CF₃.

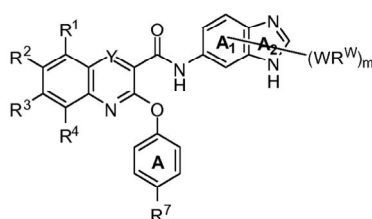
[0433] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-1 y las definiciones concomitantes, en el que R¹, R², R³, y R⁴ es H.

[0434] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-1 y las definiciones concomitantes, en el que R⁵ es halógeno. En otra realización, R⁵ es Cl. En otra realización, R⁵ es F. En otra realización, R⁵ es CN. En otra realización, R⁵ es -XR^X. En otra realización, R⁵ es -XR^X en el que R^X está ausente. En otra forma de realización, R⁵ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁵ es CH₃. En otra realización, R⁵ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁵ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o OCH(CH₃)₂. En otra realización, R⁵ es OCH₃. En otra realización, R⁵ es CH₂OH. En otra realización, R⁵ es OCF₃. En otra realización, R⁵ es OCHF₂.

[0435] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-1 y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A se selecciona de:



[0436] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula **IF-2**:



IF-2

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH o N;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

10 W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C₁-C₆;

15 R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

20 R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁷ es halógeno, CN, o -XR^X;

25 X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

30 **[0437]** En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-2 y las definiciones concomitantes, en la que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0438] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-2 y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra
35 realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0439] En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula IF-2 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un
40 enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF₃.

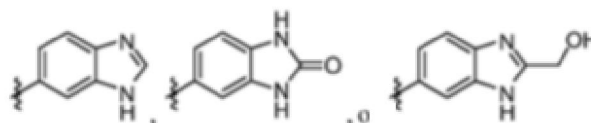
[0440] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-2 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos
45 unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃. CH₂CH₃. CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂.
50 En otra realización, W es OCH₂CH₂OCH₃. CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

[0441] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-2 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos
55 unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una
60 unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se reemplaza por -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización,
65 W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es H.

En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R_W es NHR¹.

[0442] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-2 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0443] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-2 y las definiciones concomitantes, en el que A₁ y A₂, junto con WR^W, se seleccionan de:



[0444] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-2 y las definiciones concomitantes, en el que R¹ es H. En otra realización, R¹ es halógeno. En otra realización, R¹ es CN. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R¹ es CF₃.

[0445] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-2 y las definiciones concomitantes, en el que R² es H. En otra realización, R² es halógeno. En otra realización, R² es C₁. En otra realización, R² es F. En otra realización, R² es CN. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R² es OCF₃. En otra realización, R² es F, Cl, CN, CF₃ o OCF₃.

[0446] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-2 y las definiciones concomitantes, en el que R³ es H. En otra realización, R³ es halógeno. En otra realización, R³ es C₁. En otra realización, R³ es F. En otra realización, R³ es CN. En otra realización, R³ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R³ es *t*-butilo. En otra realización, R³ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃.

[0447] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-2 y las definiciones concomitantes, en el que R⁴ es H. En otra realización, R⁴ es halógeno. En otra realización, R⁴ es CN. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁴ es CF₃.

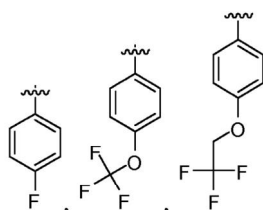
[0448] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-2 y las definiciones concomitantes, en el que R¹, R², R³, y R⁴ es H.

[0449] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-2 y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es halógeno. En otra realización, R⁷ es Cl. En otra realización, R⁷ es F. En otra realización, R⁷ es CN. En otra realización, R⁷ es -XR^X. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente. En otra forma de realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁷ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o isopropilo. En otra realización, R⁷ es CF₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se reemplazan por -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OC(CH₃)₃, CH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂.

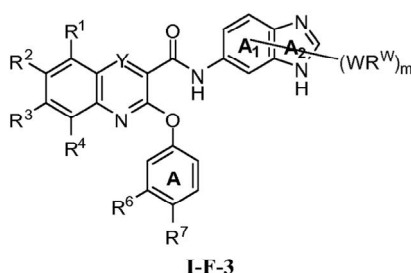
[0450] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-2 en el que R⁷ es -XR^X en el que X es un enlace y R^X es C₃-C₈ cicloalifático y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

[0451] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-2 y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es -XR^X en donde X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O- y R^X es C₃-C₈ cicloalifático y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que X es OCH₂ y R^X es ciclopropilo.

[0452] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-2 y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A se selecciona de:



[0453] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula IF-3:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH o N;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁶ es halógeno, CN, o -XR^X;

R⁷ es halógeno, CN, o -XR^X;

X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos no adyacentes

CH₂ unidades de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

[0454] En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-3 y las definiciones concomitantes, en el que Y es CH. En otra realización, Y es N.

[0455] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-3 y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

[0456] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-3 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra

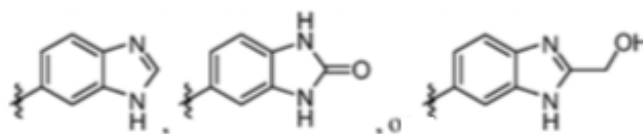
realización, W es un enlace y R^W es CF_3 . En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF_3 .

[0457] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-3 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH_2CF_3 , $OCH_2CH_2CH_2CF_3$, o $OCHF_2$. En otra realización, W es $OCH_2CH_2OCH_3$, CH_2OH , $OC(CH_3)_3$, o $CH_2CH_2OCH_3$.

[0458] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-3 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W es H, halógeno, OH, NH_2 , NHR' , NO_2 , CN, CF_3 , o OCF_3 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W es H, halógeno, OH, NH_2 , NHR' , NO_2 , CN, CF_3 , o OCF_3 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO-, o -SO₂-; y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es NH_2 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO- y R^W es NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es H, OH, NH_2 , o NHR' . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es NH_2 . En otra realización, W es alquilo C_1 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -SO₂- y R^W es NHR' .

[0459] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-3 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades CH_2 no adyacentes de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W ausente. En otra realización, W es alquilo C_2 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_2 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C_2 en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1 se sustituye con -CO-, o -SO₂-; y R^W está ausente.

[0460] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-3 y las definiciones concomitantes, en el que A_1 y A_2 , junto con WR^W , se seleccionan de:



[0461] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-3 y las definiciones concomitantes, en el que R^1 es H. En otra realización, R^1 es halógeno. En otra realización, R^1 es CN. En otra realización, R^1 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^1 es CF_3 .

[0462] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-3 y las definiciones concomitantes, en el que R^2 es H. En otra realización, R^2 es halógeno. En otra realización, R^2 es C_1 . En otra realización, R^2 es F. En otra realización, R^2 es CN. En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^2 es CF_3 . En otra realización, R^2 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con -O-. En otra realización, R^2 es OCF_3 . En otra realización, R^2 es F, Cl, CN, CF_3 o OCF_3 .

[0463] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-3 y las definiciones concomitantes, en el que R^3 es H. En otra realización, R^3 es halógeno. En otra realización, R^3 es C_1 . En otra realización, R^3 es F. En otra realización, R^3 es CN. En otra realización, R^3 es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R^3 es *t*-butilo. En otra realización, R^3 es CF_3 . En otra realización, R^3 es CF_2CF_3 .

[0464] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-3 y las definiciones concomitantes, en el que R^4 es H. En otra realización, R^4 es halógeno. En otra realización, R^4 es CN. En otra realización, R^4 es alquilo

C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁴ es CF₃.

[0465] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-3 y las definiciones concomitantes, en el que R¹, R², R³, y R⁴ es H.

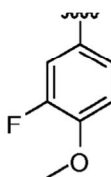
[0466] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-3 y las definiciones concomitantes, R⁶ es halógeno. En otra realización, R⁶ es Cl. En otra realización, R⁶ es F. En otra realización, R⁶ es CN. En otra realización, R⁶ es -XR^X. En otra realización, R⁶ es -XR^X en el que R^X está ausente. En otra realización, R⁶ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁶ es CH₃. En otra realización, R⁶ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁶ es OCH₃.

[0467] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-3 y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es halógeno. En otra realización, R⁷ es Cl. En otra realización, R⁷ es F. En otra realización, R⁷ es CN. En otra realización, R⁷ es -XR^X. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente. En otra forma de realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁷ es CH₃. CH₂CH₃. CH₂CH₂CH₃ o isopropilo. En otra realización, R⁷ es CF₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se reemplazan por -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OC(CH₃)₃. CH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂.

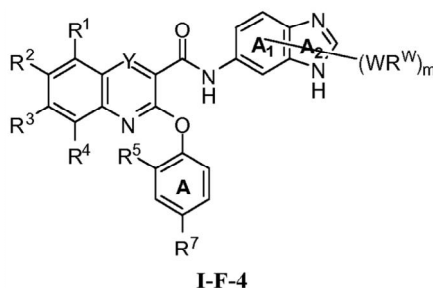
[0468] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-3 en el que R⁷ es -XR^X en el que X es un enlace y R^X es C₃-C₈ cicloalifático y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

[0469] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-3 y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es -XR^X en donde X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O- y R^X es C₃-C₈ cicloalifático y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que X es OCH₂ y R^X es ciclopropilo.

[0470] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula IF-3 y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A se selecciona de:



[0471] En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-F-4:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH o N;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

5 W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre; R' es alquilo C₁-C₆;

10 R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

15 R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁵ es halógeno, CN, o -XR^X;

R⁷ es halógeno, CN, o -XR^X;

20 X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

25 **[0472]** En una realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F-4 y las definiciones concomitantes, en el que Y es CH. En otra realización, Y es N.

30 **[0473]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F-4 y las definiciones concomitantes, en el que m es cero. En otra realización, m es un número entero de 1 a 5. En otra realización, m es 1. En otra realización, m es 2. En otra realización, m es 3. En otra realización, m es 4. En otra realización, m es 5.

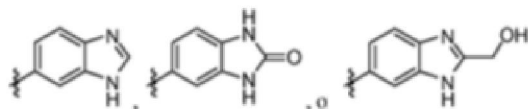
35 **[0474]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F-4 y las definiciones concomitantes, en el que W es un enlace y R^W es halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es halógeno. En otra realización, W es un enlace y R^W es OH. En otra realización, W es un enlace y R^W es NH₂. En otra realización, W es un enlace y R^W es NHR'. En otra realización, W es un enlace y R^W es CN. En otra realización, W es un enlace y R^W es CF₃. En otra realización, W es un enlace y R^W es OCF₃.

40 **[0475]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F-4 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, o isopropilo. En otra realización, W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W está ausente. En otra realización, W es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o O-isopropilo. En otra realización, W es OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂. En otra realización, W es OCH₂CH₂OCH₃, CH₂OH, OC(CH₃)₃, o CH₂CH₂OCH₃.

50 **[0476]** En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F-4 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ puede sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-; y R^W es H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, o OCF₃. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-; y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO- y R^W es NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H, OH, NH₂, o NHR'. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es H. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es OH. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es NH₂. En otra realización, W es alquilo C₁ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -SO₂- y R^W es NHR'.

[0477] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F-4 y las definiciones concomitantes, en el que W es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que hasta dos unidades CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₂ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-, y R^W está ausente. En otra realización, W es alquilo C₂ en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁ se sustituye con -CO-, o -SO₂-, y R^W está ausente.

[0478] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I-F-4 y las definiciones concomitantes, en el que A₁ y A₂, junto con WR^W, se seleccionan de:



[0479] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F-4 y las definiciones concomitantes, en el que R¹ es H. En otra realización, R¹ es halógeno. En otra realización, R¹ es CN. En otra realización, R¹ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R¹ es CF₃.

[0480] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F-4 y las definiciones concomitantes, en el que R² es H. En otra realización, R² es halógeno. En otra realización, R² es C1. En otra realización, R² es F. En otra realización, R² es CN. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R² es CF₃. En otra realización, R² es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R² es OCF₃. En otra realización, R² es F, Cl, CN, CF₃ o OCF₃.

[0481] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F-4 y las definiciones concomitantes, en el que R³ es H. En otra realización, R³ es halógeno. En otra realización, R³ es C1. En otra realización, R³ es F. En otra realización, R³ es CN. En otra realización, R³ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R³ es *t*-butilo. En otra realización, R³ es CF₃. En otra realización, R³ es CF₂CF₃.

[0482] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F-4 y las definiciones concomitantes, en el que R⁴ es H. En otra realización, R⁴ es halógeno. En otra realización, R⁴ es CN. En otra realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁴ es CF₃.

[0483] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F-4 y las definiciones concomitantes, en el que R¹, R², R³, y R⁴ es H.

[0484] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F-4 y las definiciones concomitantes, en el que R⁵ es halógeno. En otra realización, R⁵ es Cl. En otra realización, R⁵ es F. En otra realización, R⁵ es CN. En otra realización, R⁵ es -XR^X. En otra realización, R⁵ es -XR^X en el que R^X está ausente. En otra forma de realización, R⁵ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁵ es CH₃. En otra realización, R⁵ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁵ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, o OCH(CH₃)₂. En otra realización, R⁵ es OCH₃. En otra realización, R⁵ es CH₂OH. En otra realización, R⁵ es OCF₃. En otra realización, R⁵ es OCHF₂.

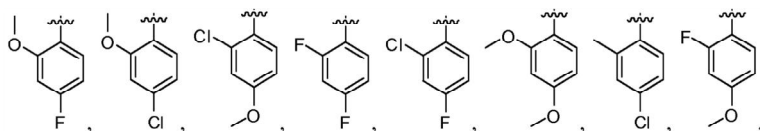
[0485] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F-4 y las definiciones concomitantes, en el que R⁷ es H. En otra realización, R⁷ es halógeno. En otra realización, R⁷ es Cl. En otra realización, R⁷ es F. En otra realización, R⁷ es CN. En otra realización, R⁷ es -XR^X. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno. En otra realización, R⁷ es CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃ o isopropilo. En otra realización, R⁷ es CF₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en el que dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se reemplazan por -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₂CH₂OCH₃. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que R^X está ausente y X es alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-. En otra realización, R⁷ es OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OC(CH₃)₃, CH₂CH₂OCH₃. En otra forma de realización, R⁷ es OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂CH₂CF₃, o OCHF₂.

[0486] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F-4 en el que R⁷ es -XR^X en el que X es un enlace y R^X es C₃-C₈ cicloalifático y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄. En otra realización, R⁷ es -XR^X en el que X es un enlace y R^X es ciclopropilo.

[0487] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F-4 y las definiciones concomitantes, en

el que R^7 es $-XR^X$ en donde X es alquilo C_1-C_6 en el que dicho alquilo C_1-C_6 está sustituido con 0-6 halógeno en el que una unidad CH_2 de dicho alquilo C_1-C_6 se sustituye con $-O-$ y R^X es C_3-C_8 cicloalifático y dicho C_3-C_8 cicloalifático está sustituido con hasta 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C_1-C_4 . En otra realización, R^7 es $-XR^X$ en el que X es OCH_2 y R^X es ciclopropilo.

[0488] En otra realización, la invención presenta un compuesto de fórmula I-F-4 y las definiciones concomitantes, en el que el anillo A se selecciona de:

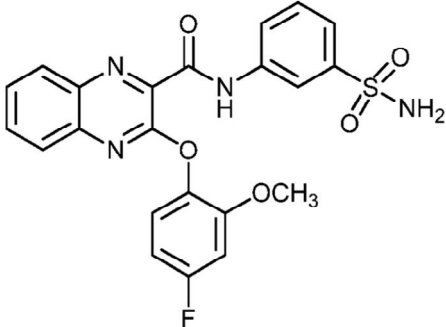
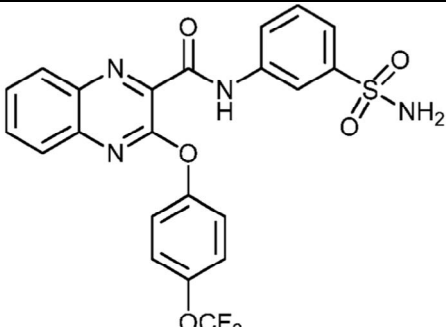
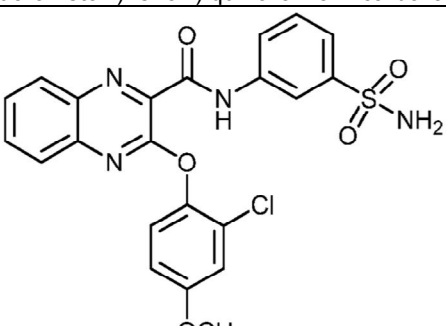
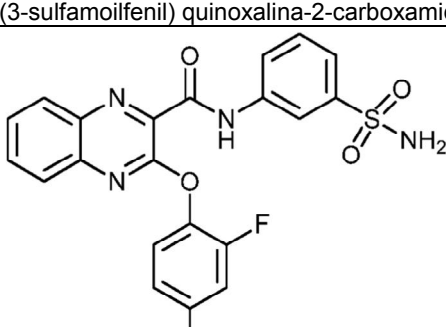


[0489] En otra realización, la invención ofrece un compuesto de fórmula I o I', en donde el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de la Tabla 1. Los nombres de compuestos de la Tabla 1 se generaron utilizando ChemBioDrawUltra versión 12.0 de Cambridge Soft/Chem Office 2010.

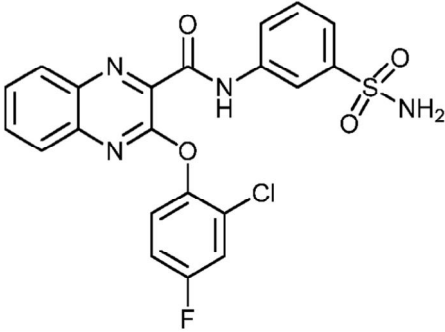
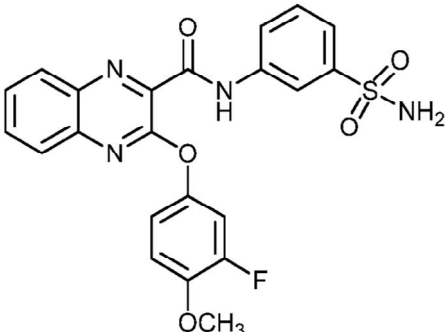
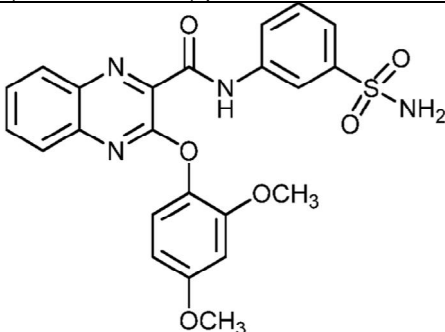
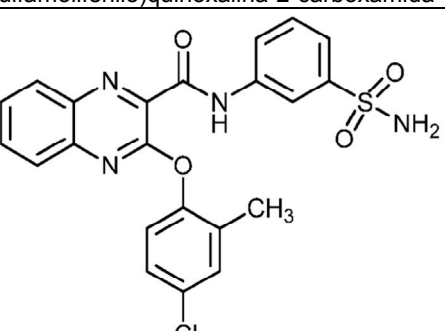
Tabla 1 Números de compuestos, estructuras y nombres químicos

1	3-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil) quinoxalina-2-carboxamida
---	--

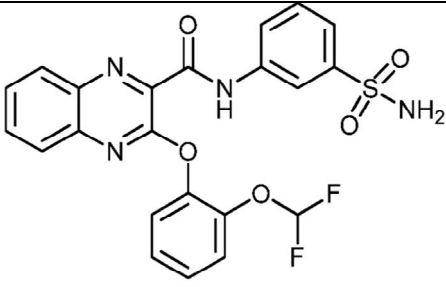
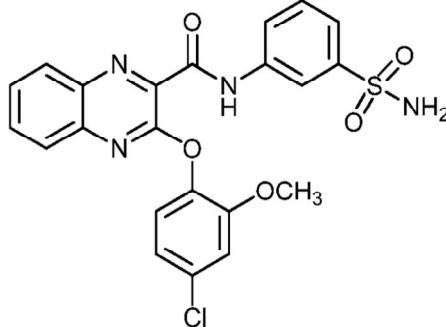
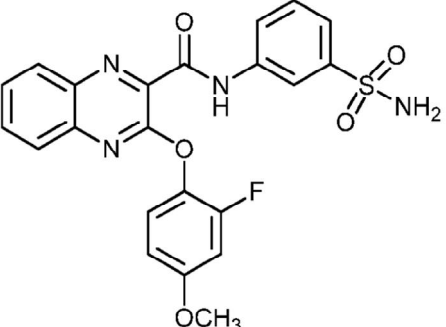
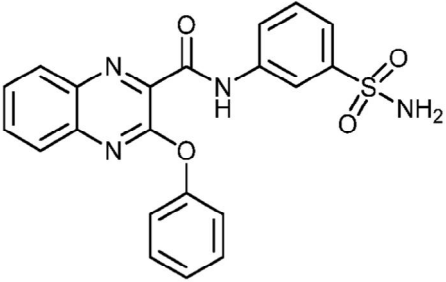
(Continua)

2	 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil) quinoxalina-2-carboxamida
3	 N-(3-sulfamoilfenil)-3-(4-(trifluorometoxi) fenoxi) quinoxalina-2-carboxamida
4	 3-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil) quinoxalina-2-carboxamida
5	 3-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil) quinoxalina-2-carboxamida

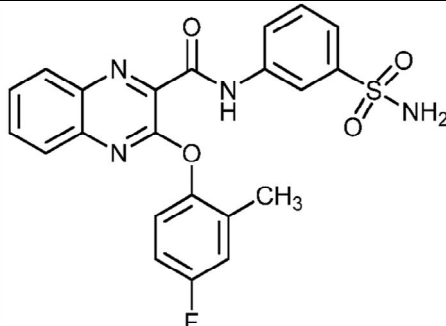
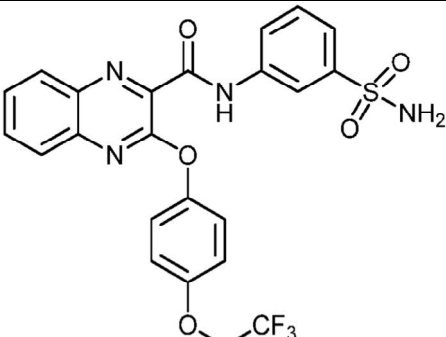
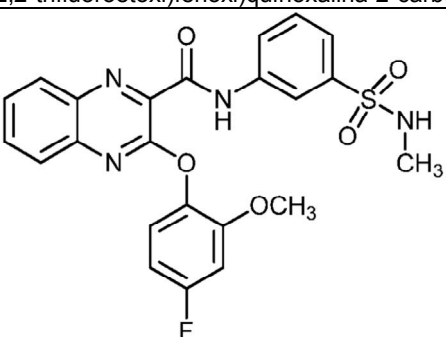
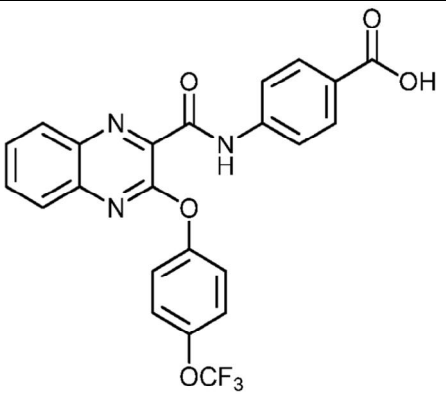
(Continua)

6	 3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida
7	 3-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida
8	 3-(2,4-dimetoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida
9	 3-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida

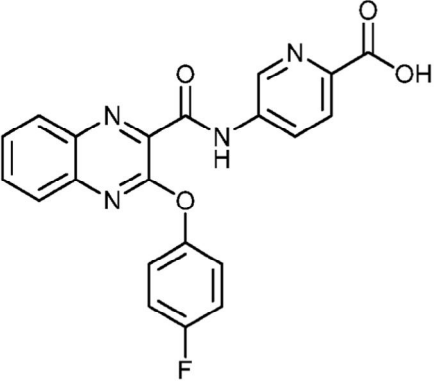
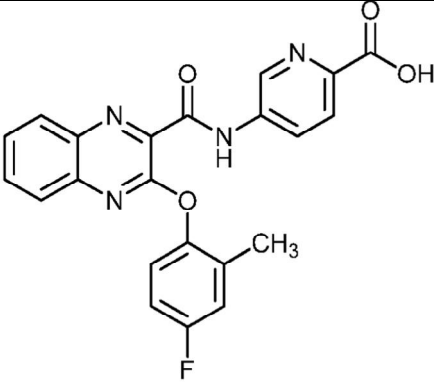
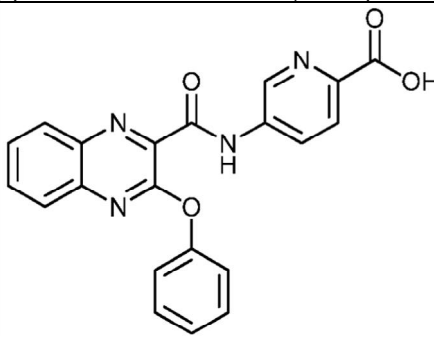
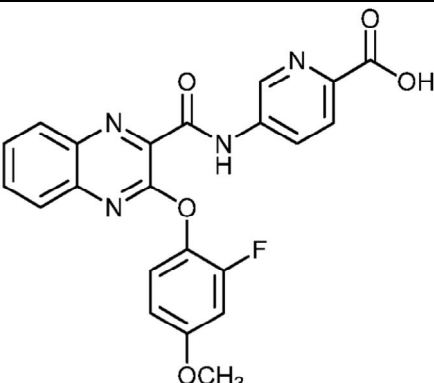
(Continua)

10	 3-(2-(difluoromethoxy)fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida
11	 3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida
12	 3-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida
13	 3-fenoxi-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida

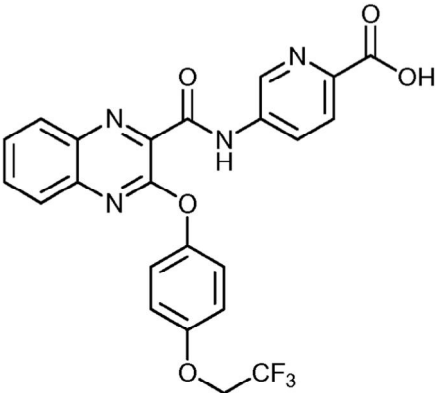
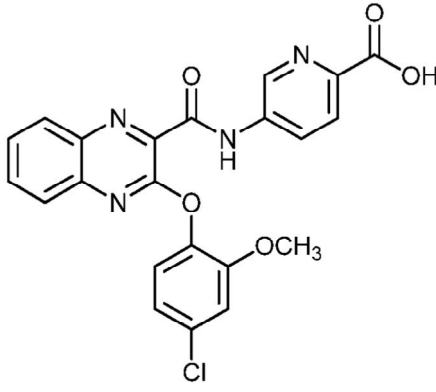
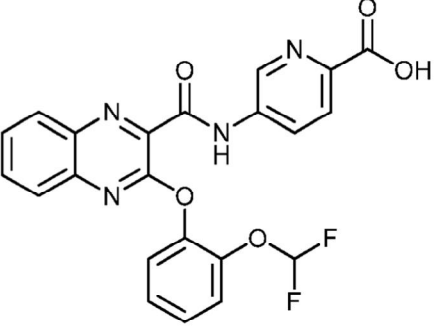
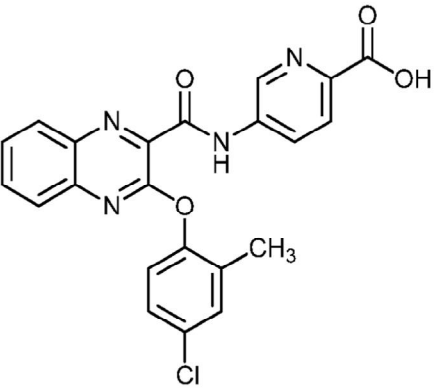
(Continua)

14	 3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida
15	 N-(3-sulfamoilfenilo)-3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamida
16	 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-(N-metilsulfamoil) fenil)quinoxalina-2-carboxamida
17	 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido benzoico

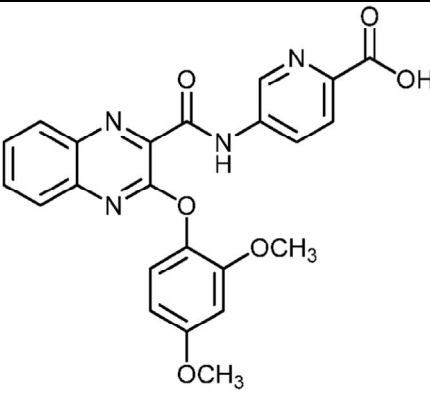
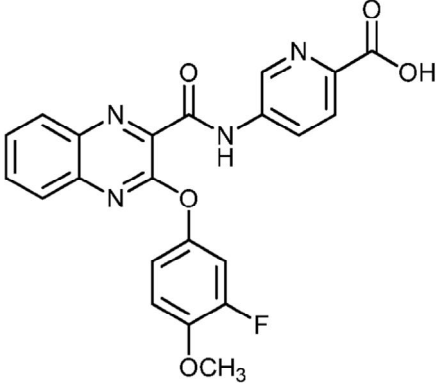
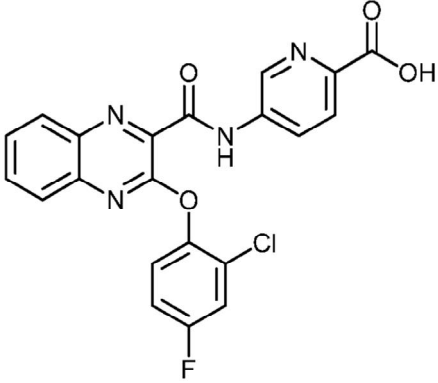
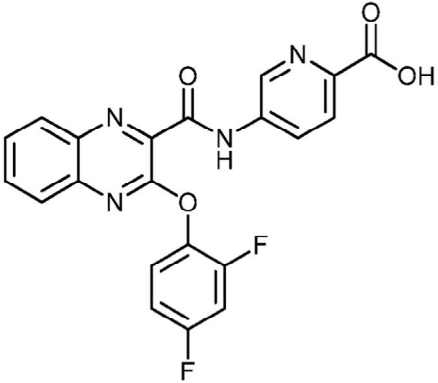
(Continua)

18	 5-(3-(4-fluorofenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico
19	 5-(3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico
20	 5-(3-phenoxyquinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico
21	 5-(3-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico

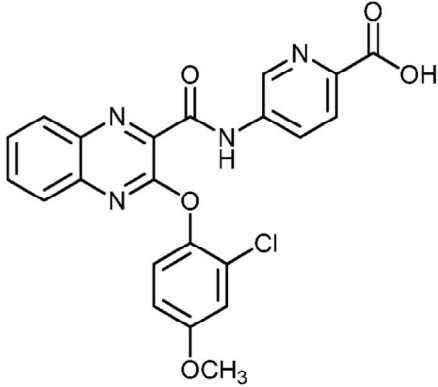
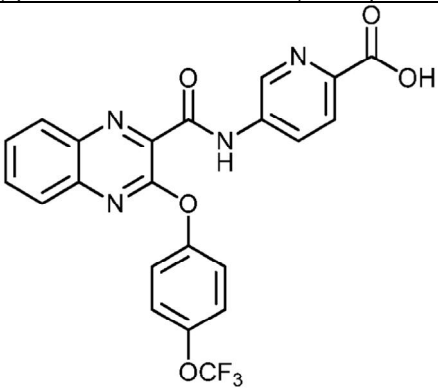
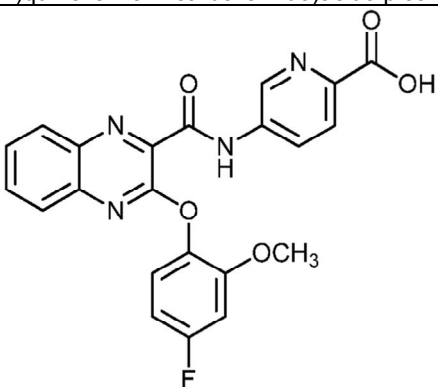
(Continua)

22	 5-(3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico
23	 5-(3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico
24	 5-(3-(2-(difluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico
25	 5-(3-(4-cloro-2-metilfenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico

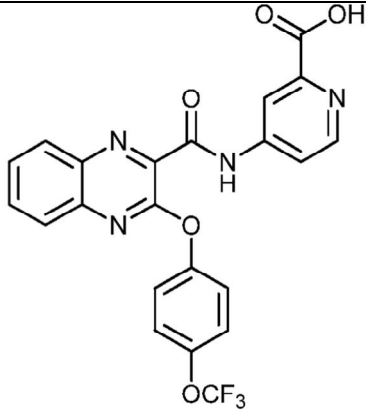
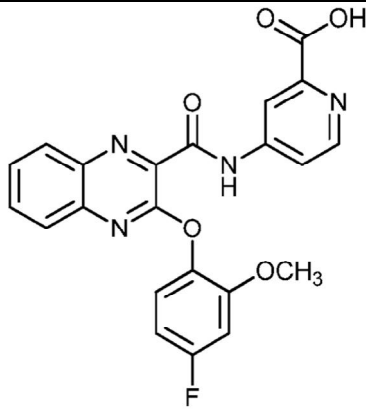
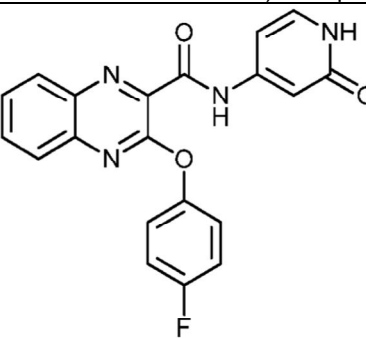
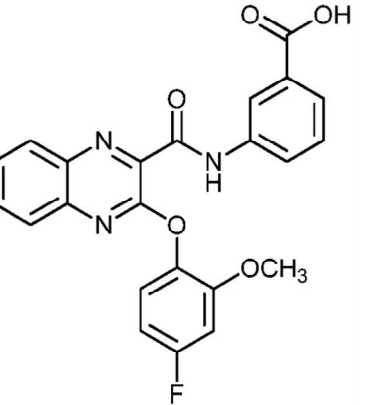
(Continua)

5	26	
10		
15		
20		5-(3-(2,4-dimetoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico
25	27	
30		
35		5-(3-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico
40	28	
45		
50		5-(3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico
55	29	
60		
65		5-(3-(2,4-difluorofenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico

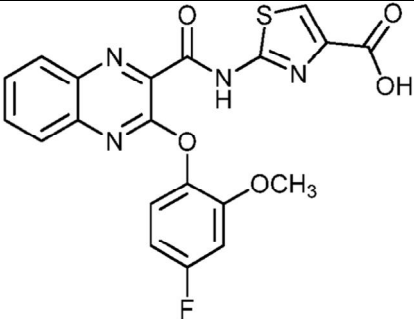
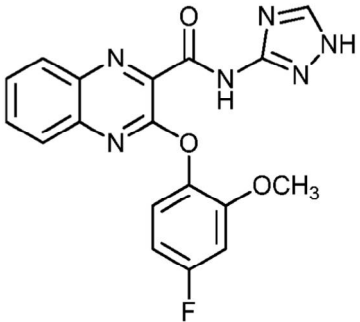
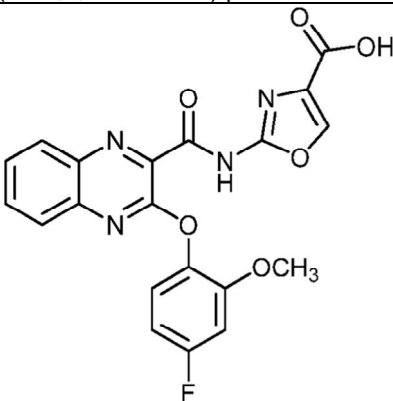
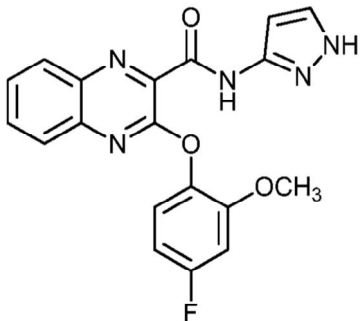
(Continua)

30	 5-(3-(2-cloro-4-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico
31	 5-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico
32	 5-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico

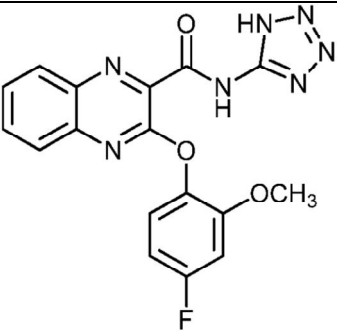
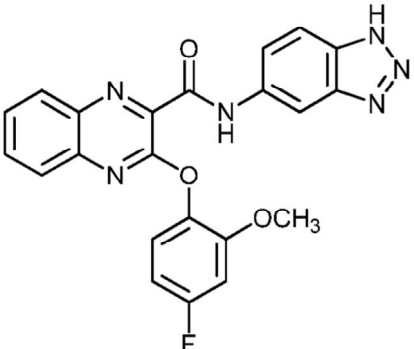
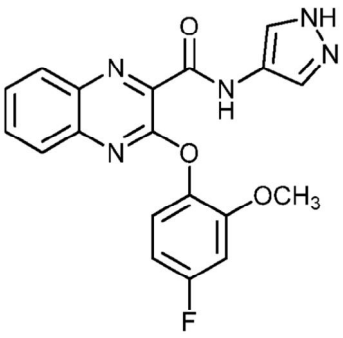
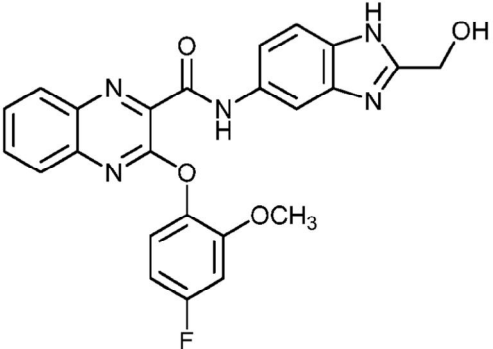
(Continua)

33	 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico
34	 4-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico
35	 3-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)quinoxalina-2-carboxamida
36	 3-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido benzoico

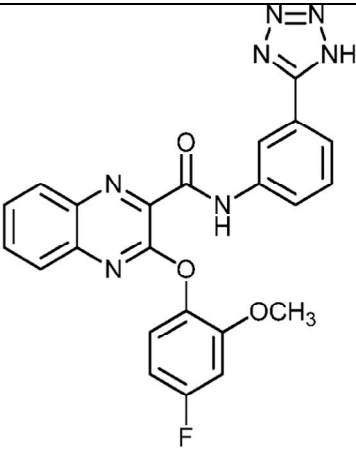
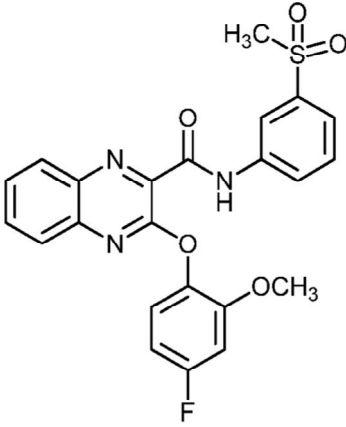
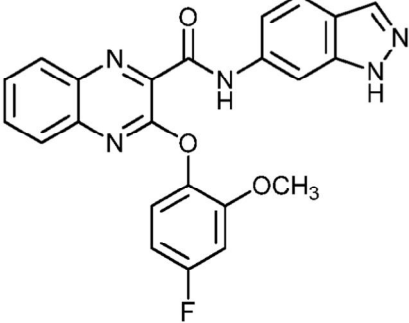
(Continua)

37	 2-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)thiazol-4-ácido carboxílico
38	 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)quinoxalina-2-carboxamida
39	 2-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido) oxazol-4-carboxílico
40	 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-pirazol-3-il)quinoxalina-2-carboxamida

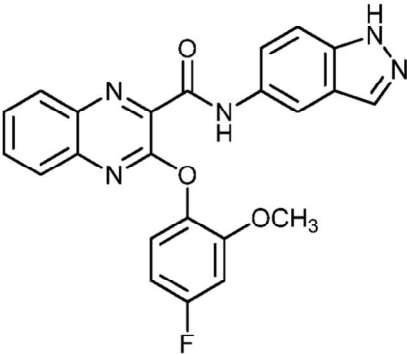
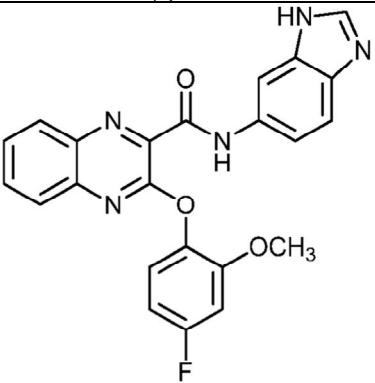
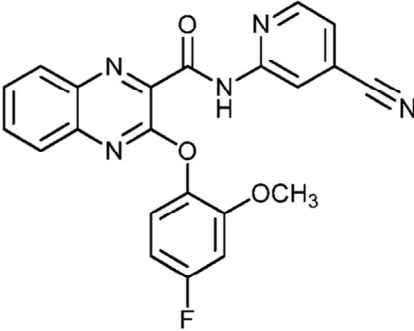
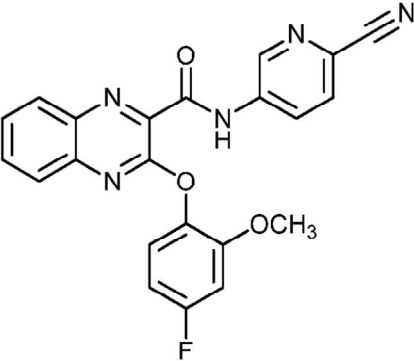
(Continua)

41	 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-tetrazol-5-il)quinoxalina-2-carboxamida
42	 N-(1H-benzo [d] [1,2,3] triazol-5-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida
43	 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-2-carboxamida
44	 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-(hidroximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)quinoxalina-2-carboxamida

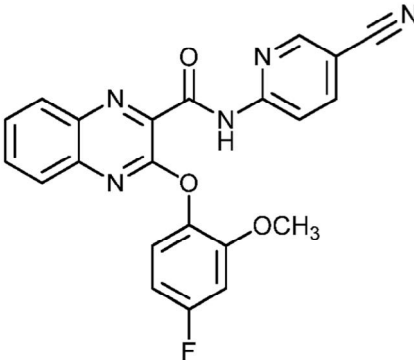
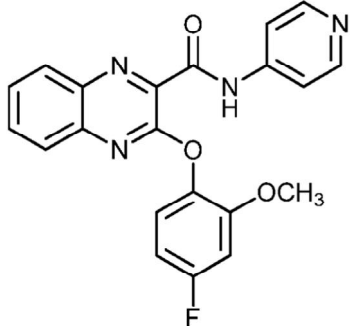
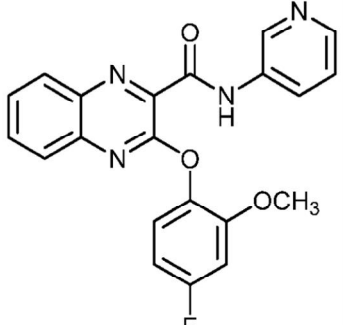
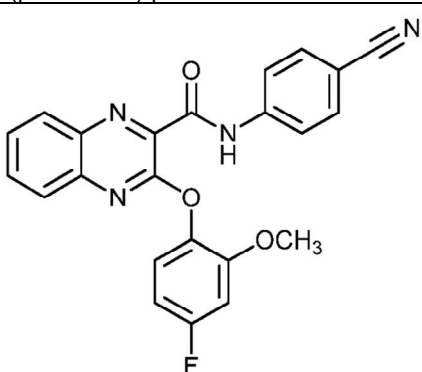
(Continua)

45	 N-(3-(1H-tetrazol-5-il) fenilo)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida
46	 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-(metilsulfonil) fenilo)quinoxalina-2-carboxamida
47	 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-indazol-6-il)quinoxalina-2-carboxamida

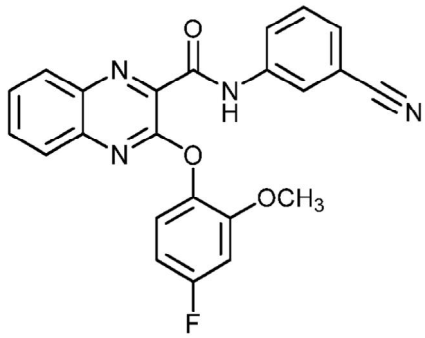
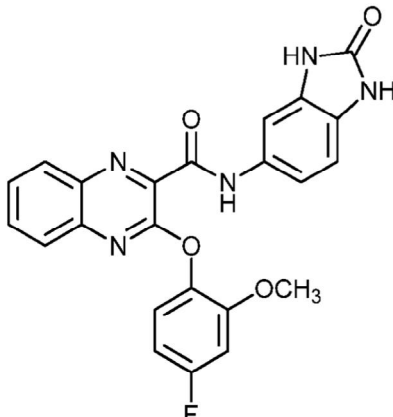
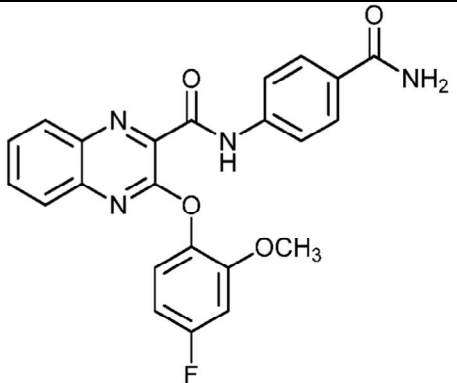
(Continua)

48	 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-indazol-5-il)quinoxalina-2-carboxamida
49	 N-(1H-benzo [d] imidazol-6-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida
50	 N-(4-cianopiridina-2-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida
51	 N-(6-cianopiridina-3-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida

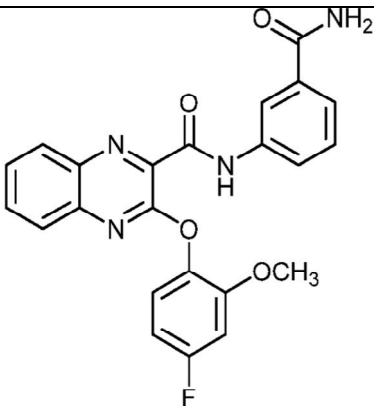
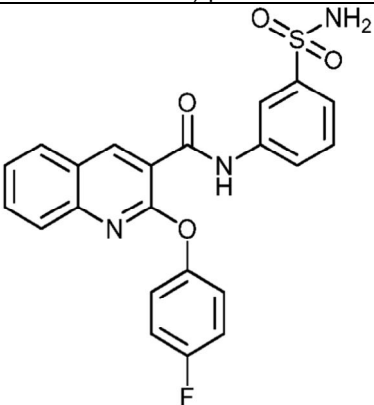
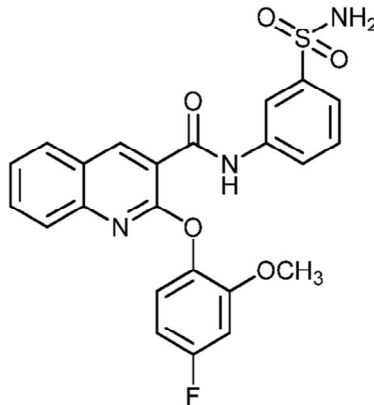
(Continua)

52	 N-(5-cianopiridina-2-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida
53	 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(piridina-4-il)quinoxalina-2-carboxamida
54	 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(piridina-3-il)quinoxalina-2-carboxamida
55	 N-(4-cianofenilo)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida

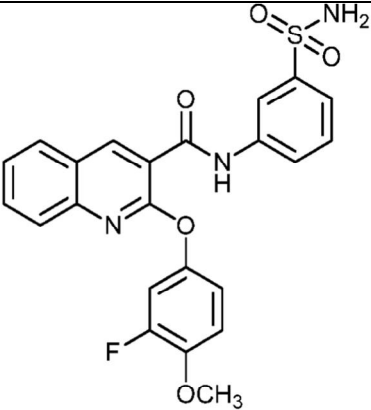
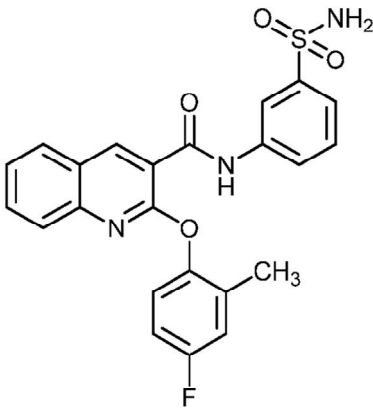
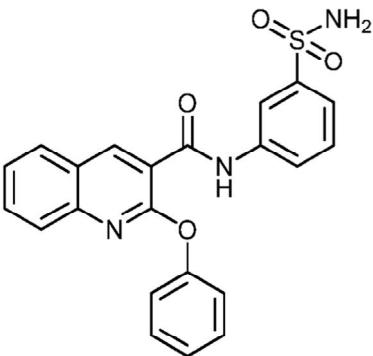
(Continua)

56	 N-(3-cianofenilo)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida
57	 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo [d] imidazol-5-il)quinoxalina-2-carboxamida
58	 N-(4-carbamoilfenilo)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida

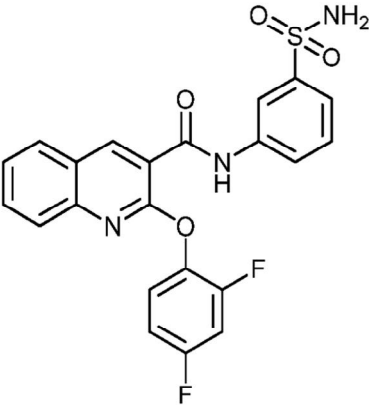
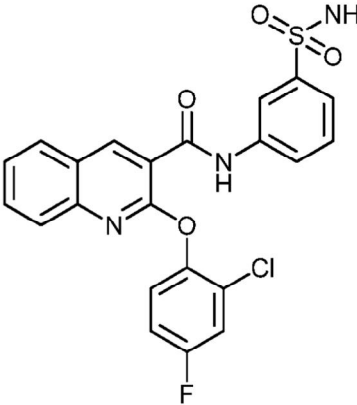
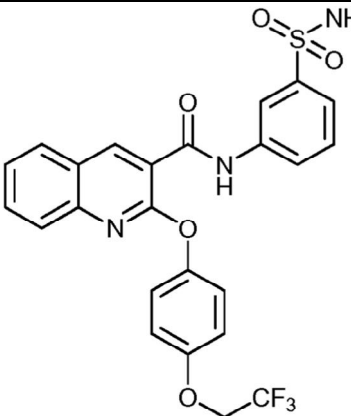
(Continua)

59	 N-(3-carbamoylphenyl)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida
60	 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo) quinolina-3-carboxamida
61	 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo) quinolina-3-carboxamida

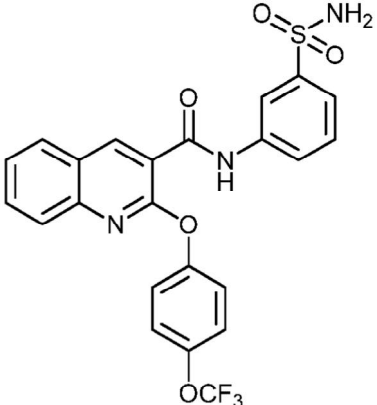
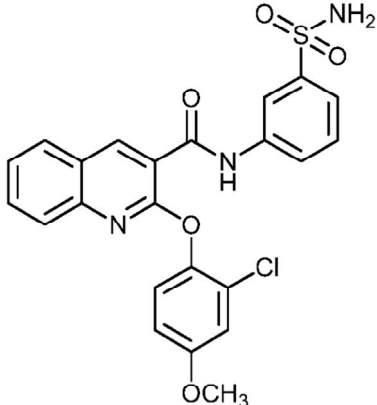
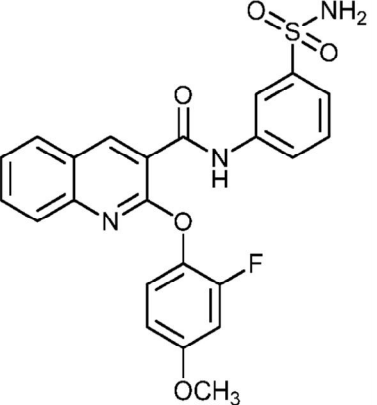
(Continua)

62	 2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida
63	 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida
64	 2-fenoxi-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida

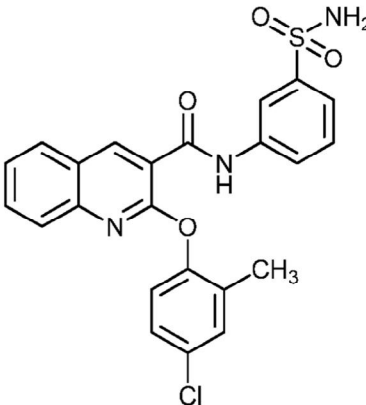
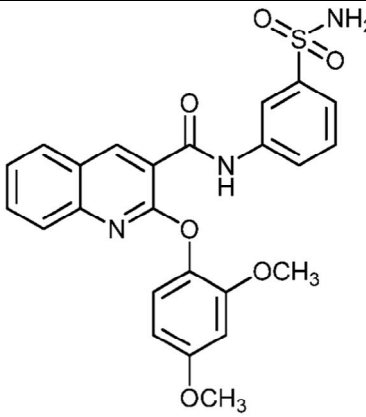
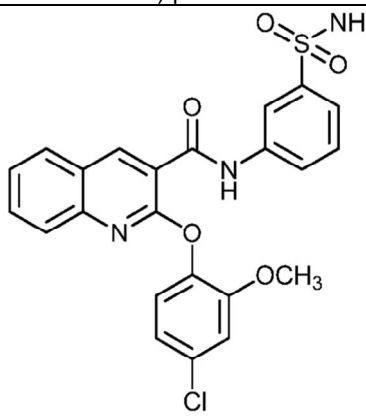
(Continua)

65	 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida
66	 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida
67	 N-(3-sulfamoilfenilo)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)quinolina-3-carboxamida

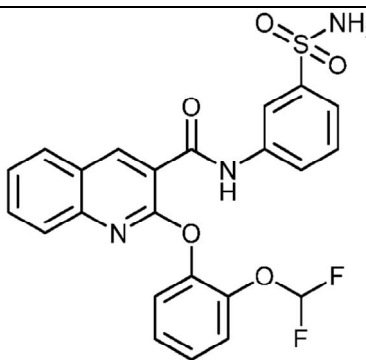
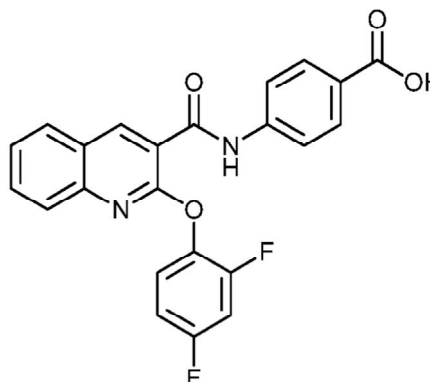
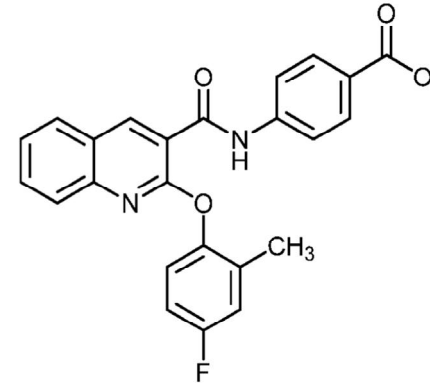
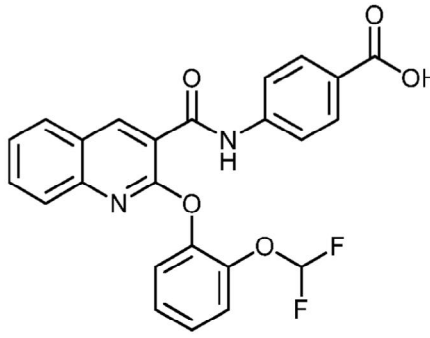
(Continua)

68	 N-(3-sulfamoylphenyl)-2-(4-(trifluoromethoxy)phenoxy)quinoline-3-carboxamide
69	 2-(2-chloro-4-methoxyphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)quinoline-3-carboxamide
70	 2-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)quinoline-3-carboxamide

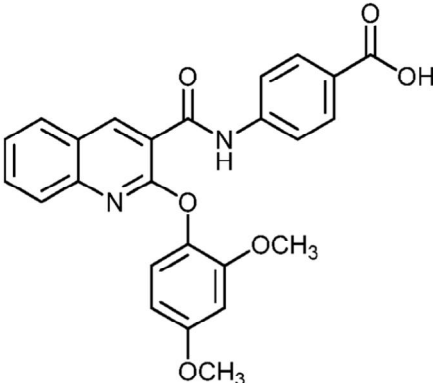
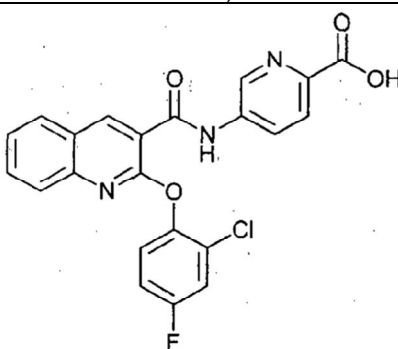
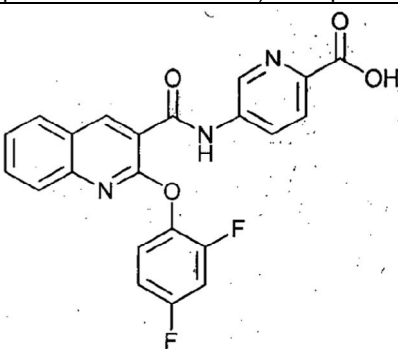
(Continua)

71	 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida
72	 2-(2,4-dimetoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida
73	 2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida

(Continua)

74	 2-(2-(difluorometoxi)fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida
75	 4-(2-(2,4-difluorofenoxi)quinolina-3-carboxamido)ácido benzoico
76	 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)quinolina-3-carboxamido)ácido benzoico
77	 4-(2-(2-(difluorometoxi)fenoxi)quinolina-3-carboxamido)ácido benzoico

(Continua)

78	 4-(2-(2,4-dimetoxifenoxi)quinolina-3-carboxamido)ácido benzoico
80	 5-(2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)quinolina-3-carboxamido)ácido picolínico
80	 5-(2-(2,4-difluorofenoxi)quinolina-3-carboxamido)ácido picolínico

[0490] En una realización, el compuesto es 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-(metilsulfonilo)fenilo)quinoxalina-2-carboxamida.

[0491] En otra realización, el compuesto es 3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida.

[0492] En otra realización, el compuesto es 3-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida.

[0493] En otra realización, el compuesto es 3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida.

[0494] En otra realización, el compuesto es 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico.

[0495] En otra realización, el compuesto es 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida.

[0496] En otra realización, el compuesto es 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida.

[0497] En otra realización, el compuesto es 3-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxilato de amida.

[0498] En otra realización, el compuesto es N-(3-sulfamoilfenilo)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolina-3-carboxamida.

[0499] En otra realización, el compuesto es N-(3-sulfamoilfenilo)-3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamida.

[0500] En otra realización, el compuesto es 3-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida.

[0501] En otra realización, el compuesto es 5-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico.

[0502] En otra realización, el compuesto es 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)quinoxalina-2-carboxamida.

[0503] En otra realización, el compuesto es 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(piridina-4-il)quinoxalina-2-carboxamida.

[0504] En otra realización, el compuesto es 3-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida.

[0505] En otra realización, el compuesto es N-(3-cianofenilo)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida.

[0506] En otra realización, el compuesto es N-(4-carbamoilfenilo)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida.

[0507] En otra realización, el compuesto es 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido benzoico.

[0508] En otra realización, el compuesto es N-(4-cianofenilo)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida.

Sales, composiciones, usos, formulación, administración y agentes adicionales

Sales y composiciones farmacéuticamente aceptables

[0509] Como se discute aquí, la invención proporciona compuestos que son inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje, y por lo tanto los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y condiciones incluyendo, pero no limitado a dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, la esclerosis múltiple, el síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardíaca. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en el que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos como se describe en el presente documento, y comprenden opcionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0510] También se apreciará que ciertos de los compuestos de invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con la invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de tales ésteres, o cualquier otro aducto o derivado que tras la administración a un sujeto en necesidad es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto descrito de otro modo en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

[0511] Tal como se utiliza aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo. Tal como se utiliza aquí, el término "metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo es también un inhibidor de un canal de sodio dependiente de voltaje.

[0512] Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, SM Berge, et al. describe las sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables, sales de adición de ácido no tóxicas, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilo sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y sales N^+ (alquilo C_{1-4}). Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contienen nitrógeno básico de los compuestos descritos en el presente documento. El agua o solubles en aceite o productos dispersables pueden ser obtenidos por tal cuaternización. Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Además sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[0513] Como se describe en el presente documento, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención comprenden además un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente, que, como se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes, u otras ayudas de vehículos, dispersión o suspensión líquida, agentes activos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como se adapte a la forma de dosificación particular deseada a la superficie. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe diversos portadores utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para su preparación. Excepto en tanto que cualquier medio portador convencional es incompatible con los compuestos de la invención, tales como mediante la producción de cualquier efecto biológico indeseable o de otro modo interactuar de manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla que dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias de tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno de fosfato disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de polietileno-polioxiopropileno de bloques, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio tamponantes; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilo de sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el juicio del formulador.

[0514] En otro aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprendel compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0515] En otro aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de fórmula I y uno o más vehículos farmacéuticamente portadores o vehículos aceptables.

Usos de compuestos y sales farmacéuticamente aceptables y composiciones

[0516] En otro aspecto, la divulgación presenta un método para inhibir un canal de sodio dependiente de voltaje en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo. En otro aspecto, el canal de sodio dependiente de voltaje es Nav1.8.

[0517] En aún otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de

dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardíaca que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

[0518] En otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardíaca que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

[0519] En aún otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor intestinal, en el que el dolor intestinal comprende dolor de la enfermedad intestinal inflamatoria, el dolor de la enfermedad de Crohn o dolor cistitis intersticial.

[0520] En aún otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor neuropático, en el que el dolor neuropático incluye la neuralgia post-herpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial asociada a VIH dolorosa, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor después de la amputación, dolor fantasma, neuroma doloroso; neuroma traumático; neuroma de Morton; lesiones de atrapamiento del nervio, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor de la ciática; avulsión del nervio, lesión del plexo braquial por avulsión; complejos de neuralgia del síndrome de dolor regional, el tratamiento farmacológico inducido, la neuralgia inducida por la quimioterapia, terapia anti-retroviral inducida por la neuralgia; dolor tras la lesión de médula espinal, neuropatía idiopática de fibras pequeñas, neuropatía sensorial idiopática o de cefalea autonómica trigeminal.

[0521] En aún otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto del dolor musculoesquelético, en el que el dolor musculoesquelético comprende dolor de la osteoartritis, dolor de espalda, dolor frío, dolor por quemadura o dolor dental.

[0522] En aún otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor idiopático, en el que el dolor idiopático comprende dolor de la fibromialgia.

[0523] En aún otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardíaca que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I con uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran simultáneamente con, antes de, o después del tratamiento con el compuesto o composición farmacéutica.

[0524] En aún otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor intestinal, en el que el dolor intestinal comprende dolor enfermedad inflamatoria intestinal, dolor de la enfermedad de Crohn o dolor cistitis intersticial en el que dicho método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

[0525] En aún otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto del dolor neuropático, en el que el dolor neuropático comprende neuralgia post-herpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial asociada al VIH dolorosa, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, el dolor después de la amputación, el dolor fantasma, neuroma doloroso, neuroma traumático, neuroma de Morton; lesiones de atrapamiento del nervio, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor de la ciática; avulsión del nervio, lesión del plexo braquial por avulsión; complejos de neuralgia del síndrome de dolor regional, el tratamiento farmacológico inducido, la neuralgia inducida por la quimioterapia, la terapia anti-retroviral inducida por la neuralgia; dolor tras la lesión de la médula espinal, la neuropatía idiopática de fibras pequeñas, neuropatía sensorial idiopática o cefalea autonómica trigeminal en la que dicho método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

[0526] En aún otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto del dolor musculoesquelético, en el que el dolor musculoesquelético comprende dolor de la osteoartritis, dolor de espalda, dolor frío, dolor por quemadura o dolor dental en el que dicho método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

[0527] En aún otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto del dolor inflamatorio, en el que el dolor inflamatorio comprende dolor de la artritis reumatoide o la vulvodinia en el que

dicho método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable sal del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

[0528] En aún otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor idiopático, en el que el dolor idiopático comprende dolor de la fibromialgia en el que dicho método comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

[0529] En aún otro aspecto, la divulgación presenta un método en el que el sujeto se trata con uno o más agentes terapéuticos adicionales administrados concurrentemente con, antes de, o después del tratamiento con una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

[0530] En otro aspecto, la divulgación presenta un método para inhibir un canal de sodio dependiente de voltaje en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I. En otro aspecto, el canal de sodio dependiente de voltaje es Nav1.8.

[0531] En otro aspecto, la divulgación presenta un método para inhibir un canal de sodio dependiente de voltaje en una muestra biológica que comprende la puesta en contacto de la muestra biológica con una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de la compuestos de la fórmula I. En otro aspecto, el canal de sodio de voltaje cerrada es Nav1.8.

[0532] En otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, artritis, migraña, dolores de cabeza en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia, condiciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, la ansiedad, la depresión, el trastorno bipolar, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de la osteoartritis, la neuralgia postherpética, dla neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor de cuello, dolor intenso, dolor intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico, dolor por cáncer, derrame cerebral, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por tensión, angina inducida por el ejercicio, palpitaciones, hipertensión, o la motilidad anormal gastro-intestinal, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

[0533] En otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto del dolor del cáncer de fémur; dolor óseo crónico no maligno; artritis reumatoide; osteoartritis; estenosis espinal; dolor lumbar neuropático; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia; el dolor de la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico, dolor abdominal; dolor de páncreas; dolor de IBS; dolor de cabeza crónico y agudo; migraña; cefalea de tensión, dolores de cabeza en racimo; dolor neuropático crónico y agudo, neuralgia post-herpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada al VIH; neuralgia trigeminal; neuropatía de Charcot-Marie Tooth; neuropatías sensoriales hereditarias; lesión de nervios periféricos; neuromas dolorosos; descargas ectópicas proximales y distales; radiculopatía; dolor neuropático inducido por la quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor post-mastectomía; dolor central; dolor tras la lesión de la médula espinal; dolor post-accidente cerebrovascular; dolor talámico; síndrome de dolor regional complejo; dolor fantasma; dolor intratable; dolor agudo, el dolor postoperatorio agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor en las articulaciones; dolor lumbar mecánico; dolor de cuello; tendinitis; lesiones de dolor/ejercicio; dolor visceral agudo; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias; dolor de pecho, dolor cardíaco; dolor pélvico, dolor cólico renal, dolor obstétrico agudo, el dolor del parto; dolor de la cesárea; inflamatoria aguda, quemadura y dolor de trauma; dolor intermitente agudo, endometriosis; dolor del herpes zóster agudo; anemia falciforme; pancreatitis aguda; dolor irruptivo; dolor orofacial, incluyendo dolor de la sinusitis, dolor dental; dolor por esclerosis múltiple (EM); dolor en la depresión; dolor de la lepra; dolor de la enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor de Guillain-Barré; dolor en las piernas y los pies en movimiento; Síndrome de Haglund; dolor de eritromialgia; dolor de la enfermedad de Fabry; vejiga y enfermedad urogenital, incluyendo, incontinencia urinaria; hiperactividad de la vejiga; síndrome de vejiga dolorosa; cistitis intersticial (CI); prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (CRPS), tipo I y tipo II; dolor generalizado, dolor extremo paroxístico, prurito, tinnitus, o dolor inducido por angina, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I.

[0534] En otro aspecto, la divulgación presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto del dolor neuropático que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de los compuestos de fórmula I. En un aspecto, el dolor neuropático se selecciona entre neuralgia post-herpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial asociada al VIH dolorosa, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor después de la amputación, el dolor fantasma, neuroma doloroso, neuroma traumático, neuroma de Morton, lesión de atrapamiento del nervio, estenosis espinal,

síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor de ciática, avulsión del nervio, avulsión del plexo braquial, síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por quimioterapia, neuralgia inducida por quimioterapia contra el cáncer, neuralgia inducida por terapia anti-retroviral, dolor tras la lesión de la médula espinal, neuropatía idiopática de fibras pequeñas, neuropatía sensorial idiopática o cefalea autonómica trigeminal.

Fabricación de medicamentos

[0535] En un aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrita en este documento para la fabricación de un medicamento para uso en la inhibición de un canal de sodio dependiente de voltaje. En otro aspecto, el canal de sodio de voltaje cerrado es Nav1.8.

[0536] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrita en este documento para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardíaca.

[0537] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrita en este documento para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor intestinal, en el que el dolor intestinal comprende dolor de enfermedad inflamatoria intestinal, dolor de enfermedad de Crohn o el dolor cistitis intersticial.

[0538] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrita en este documento para la fabricación de un medicamento para uso en un tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto del dolor neuropático, en el que el dolor neuropático comprende neuralgia post-herpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial asociada al VIH dolorosa, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor después de la amputación, dolor fantasma, dolor de neuroma, neurinoma traumático, neuroma de Morton; lesiones por atrapamiento del nervio, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor de la ciática; avulsión del nervio, lesión del plexo braquial por avulsión; complejos de neuralgia del síndrome de dolor regional, tratamiento farmacológico inducido, neuralgia inducida por la quimioterapia, terapia anti-retroviral inducida por la neuralgia; dolor tras la lesión de la médula espinal, neuropatía idiopática de fibras pequeñas, neuropatía sensorial idiopática o cefalea autonómica trigeminal.

[0539] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrita en este documento para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto del dolor musculoesquelético, en el que el dolor musculoesquelético comprende dolor de la osteoartritis, dolor de espalda, dolor frío, dolor por quemadura o dolor dental.

[0540] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrita en este documento para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto del dolor inflamatorio, en el que el dolor inflamatorio comprende dolor por artritis reumatoide o vulvodinia.

[0541] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrita en este documento para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor idiopático, en el que el dolor idiopático comprende dolor de la fibromialgia.

[0542] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrita en este documento para la fabricación de un medicamento en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que se administran simultáneamente con, antes de, o después del tratamiento con el compuesto o la composición farmacéutica.

[0543] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrita en este documento para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o disminución de la gravedad de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio, artritis, migraña, dolores de cabeza en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia, condiciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, miotonía, arritmias, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome de colon irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de la osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor de cuello, dolor intenso, dolor intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico, dolor por cáncer, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por el estrés, angina inducida por el ejercicio, palpitaciones, hipertensión, o la motilidad anormal gastro-intestinal.

[0544] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrita en este documento para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o la reducción de la gravedad del dolor del cáncer de fémur; dolor óseo crónico no maligno; artritis reumatoide; osteoartritis; estenosis espinal; dolor

lumbar neuropático; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia; dolor de la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico, dolor abdominal; dolor de páncreas; dolor de IBS; dolor de cabeza crónico y agudo; migraña; dolor de cabeza tensional, incluyendo, dolores de cabeza en racimo; dolor neuropático crónico y agudo, neuralgia post-herpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada al VIH; neuralgia trigeminal; neuropatía Charcot-Marie Tooth; neuropatías sensoriales hereditarias; lesión de nervios periféricos; neuromas dolorosos; descargas ectópicas proximal y distal; radiculopatía; dolor neuropático inducido por la quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor post-mastectomía; dolor central; dolor tras la lesión de la médula espinal; dolor post-accidente cerebrovascular; dolor talámico; síndrome de dolor regional complejo; dolor fantasma; dolor intratable; dolor agudo, dolor postoperatorio agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor en las articulaciones; dolor lumbar mecánico; dolor de cuello; tendinitis; dolor por lesión/ejercicio; dolor visceral agudo; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias; dolor de pecho, dolor cardíaco; dolor pélvico, dolor cólico renal, dolor obstétrico agudo, dolor del parto; dolor de la cesárea; inflamatoria aguda, quemadura y dolor de trauma; dolor intermitente agudo, endometriosis; dolor del herpes zóster agudo; anemia falciforme; pancreatitis aguda; dolor irruptivo; dolor orofacial, incluyendo dolor de la sinusitis, dolor dental; dolor de esclerosis múltiple (EM); dolor en la depresión; dolor de la lepra; dolor de la enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor de Guillain-Barré; dolor en las piernas y los pies en movimiento; Síndrome de Haglund; dolor por eritromialgia; dolor de la enfermedad de Fabry; enfermedad de vejiga y urogenital, incluyendo, incontinencia urinaria; hiperactividad de la vejiga; síndrome de vejiga dolorosa; cistitis intersticial (CI); prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (CRPS), tipo I y tipo II; dolor generalizado, dolor extremo paroxístico, prurito, tinnitus, o dolor inducido por angina.

[0545] En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto o composición farmacéutica descrita en este documento para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o la reducción de la gravedad del dolor neuropático. En un aspecto, el dolor neuropático se selecciona entre neuralgia post-herpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial asociada al VIH dolorosa, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor después de la amputación, dolor fantasma, dolor al neuroma, neuroma traumático, neuroma de Morton, lesión por atrapamiento del nervio, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor de ciática, avulsión del nervio, avulsión del plexo braquial, síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por quimioterapia, neuralgia inducida por quimioterapia contra el cáncer, neuralgia inducida por terapia anti-retroviral, dolor tras la lesión de la médula, neuropatía idiopática de fibras pequeñas, neuropatía sensorial idiopática o cefalea autonómica trigeminal.

Administración de sales y composiciones farmacéuticamente aceptables

[0546] En ciertas realizaciones de la invención, una "cantidad eficaz" del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de uno o más de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, esclerosis múltiple, el síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardíaca.

[0547] Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la divulgación se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de uno o más del dolor o enfermedades no de dolor aquí mencionados. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad, y condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria" tal como se utiliza aquí, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiado para el sujeto a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la invención será decidido por el médico asistente dentro del alcance del juicio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier sujeto u organismo particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; el tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "sujeto" o "paciente", como se usa aquí, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un humano.

[0548] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos, o gotas), bucal, como un spray oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

[0549] Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los

compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol de bencilo, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

[0550] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución inyectable, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente no tóxico parenteralmente aceptable o disolvente, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, USP y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo suave puede ser empleado incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

[0551] Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

[0552] Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-policáido. Dependiendo de la proporción de compuesto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación del compuesto se puede controlar. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

[0553] Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes no irritantes adecuados o portadores tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se fundirán en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

[0554] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilo de sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

[0555] Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente activo solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

[0556] Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como

se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólida el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otros ayudantes de compresión tal como un estearato de magnesio y celulosa de microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente activo solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

[0557] Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. Oftálmicas, gotas para los oídos de formulación, y gotas para los ojos también están contempladas dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar el suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se preparan disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Potenciadores de la absorción también se pueden utilizar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de tasa o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

[0558] Como se ha descrito en general anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje. En una realización, los compuestos y composiciones de la invención son inhibidores de Nav 1.8 y por lo tanto, sin desear estar ligado por ninguna teoría particular, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, condición, o trastorno en el que la activación o hiperactividad de Nav 1.8 está implicada en la enfermedad, afección o trastorno. Cuando la activación o hiperactividad de Nav 1.8 está implicada en una enfermedad en particular, afección o trastorno, la enfermedad, afección o trastorno también puede denominarse "Nav 1.8 mediada por enfermedad, condición o trastorno." Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la activación o hiperactividad de Nav 1.8 está implicada en el estado de enfermedad.

[0559] La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de Nav 1.8 puede ensayarse de acuerdo con los métodos descritos en general en los Ejemplos de este documento, o de acuerdo con métodos disponibles para un experto normal en la técnica.

Agentes terapéuticos adicionales

[0560] También se apreciará que los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden emplear en terapias de combinación, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o posteriormente a, uno o más otros productos terapéuticos deseados o procedimientos médicos. La combinación particular de terapias (agentes terapéuticos o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos deseados y/o procedimientos y el efecto terapéutico deseado a alcanzar. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden conseguir diferentes efectos (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Tal como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad particular, o condición, son conocidos como "apropiados para la enfermedad, o condición, que está siendo tratado." Por ejemplo, los agentes terapéuticos adicionales ejemplares incluyen, pero no se limitan a: analgésicos no opioides (indoles tales como etodolaco, indometacina, sulindaco, tolmetina; naftilalcanonas tales como nabumetona; oxicams tales como piroxicam; derivados de para-aminofenol, tales como acetaminofeno; ácidos propiónicos tales como fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina; salicilatos tales como aspirina, colina magnesio trisalicylate, diflunisal; fenamatos tales como ácido meclofenámico, ácido mefenámico; y pirazoles tales como fenilbutazona); o agonistas opiáceos (narcóticos) (como la codeína, fentanilo, hidromorфона, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxycodona, oximorфона, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina, y pentazocina). Además, los enfoques de analgésicos no farmacológicos se pueden utilizar en conjunción con la administración de uno o más compuestos de la invención. Por ejemplo, enfoques anestesiológicos (infusión intraespinal, bloqueo neural), neuroquirúrgicos (neurolysis de vías del SNC), neuroestimuladores (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, estimulación de la columna dorsal), fisiátricos (fisioterapia, dispositivos ortopédicos, diatermia), o psicológicos (cognitivos métodos-hipnosis, el biofeedback, o métodos conductistas) también pueden ser utilizados. Los agentes terapéuticos adecuados adicionales o enfoques se describen generalmente en The Merck Manual, 19ª edición, Ed. Robert S. Porter y Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., 2011, y el sitio web de la Food and

Drug Administration, www.fda.gov.

[0561] En otra realización, los agentes terapéuticos adecuados adicionales se seleccionan de los siguientes:

- 5 (1) un opioide analgésico, por ejemplo morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- 10 (2) un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo aspirina, diclofenaco, diflunisal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina o zomepiraco;
- 15 (3) un sedante de barbiturato, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, tiamilal o tiopental;
- (4) una benzodiacepina que tiene una acción sedante, por ejemplo clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- 20 (5) un antagonista de histamina (H₁) que tiene una acción sedante, por ejemplo difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- (6) un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- 25 (7) un relajante de músculo esquelético, por ejemplo baclofeno, carisoprodol, cloroxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol, orfenadrina;
- (8) un antagonista del receptor NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su dextrorfan de metabolito ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, cis-4-(fosfonometilo)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®), una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenilo)-4-hidroxi-1-piperidinilo]-1-hidroxietilo-3,4-dihidro-2 (1H) quinolinona};
- 30 (9) un alfa-adrenérgico, por ejemplo doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmedetomidina, modafinilo, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-il)-5-(2-piridilo) quinazolina;
- 35 (10) un antidepresivo tricíclico, por ejemplo desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- 40 (11) un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina (Tegretol®), lamotrigina, topiramato, lacosamida (lacosamida) o valproato;
- 45 (12) un antagonista de taquiquinina (NK), en particular un antagonista NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, (alphaR, 9R)-7-[3,5-bis(trifluorometilo)bencilo]-8, 9,10,11 tetrahidro-9-metilo-5-(4-metilfenilo) 7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenilo]etoxi-3-(4-fluorofenilo)-4-morfolinilo]metilo]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitanto, lanepitanto, dapitanto 3 -[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenilo]metilamino]-2-fenilpiperidina (2S, 3S);
- 50 (13) un antagonista muscarínico, por ejemplo oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacina, solifenacina, temiverine e ipratropio;
- (14) un inhibidor selectivo de la COX-2, por ejemplo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- 55 (15) un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- (16) un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonopiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, sulpirida aminación, balaperidona, palindore, eplivanserina, osanetanto, rimonabanto, meclinetanto, Miraxion® o sarizotan;
- 60 (17) un agonista del receptor vainilloide (por ejemplo resiniferatoxina o civamida) o antagonista (por ejemplo capsazepina, GRC-15300);
- 65

(18) un beta-adrenérgico tales como propranolol;

(19) un anestésico local tal como mexiletina;

5 (20) un corticosteroide tal como dexametasona;

(21) un agonista del receptor 5-HT_{1B/1D} antagonista, particularmente un agonista 5-HT_{1B/1D} como eletriptán, sumatriptán, atriptan estrecho, zolmitriptán o rizatriptán;

10 (22) un antagonista 5-HT_{2A} del receptor tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenilo)-1-[2-(4-fluorofeniletilo)]-4-piperidinametanol (MDL-100907);

(23) un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como isproniclina (TC-1734), (E)-N-metilo-4-(3-piridinilo)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;

15 (24) Tramadol, Tramadol ER (Ultram ER®), Tapentadol ER (Nucynta®);

(25) un inhibidor de PDE5, tales como 5-[2-etoxi-5-(4-metilo-1-piperazinilo-sulfonilo)fenilo]-1-metilo-3-n-propilo-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-7-ona (sildenafil), (6R, 12aR) 2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metilo-6-(3,4-metilenedioxifenilo)pirazino[2',1': 6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (I-C-351 o tadalafilo), 2-[2-etoxi-5-(4-etilo-piperazina-1-il-1-sulfonilo)-fenilo]-5-metilo-7-propilo-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina-4-ona (vardenafilo), 5-(5-acetilo-2-butoxi-3-piridinilo)-3-etilo-2-(1-etilo-3-azetidilino)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-7-ona, 5-(5-acetilo-2-propoxi-3-piridinilo)-3-etilo-2-(1-isopropilo-3-azetidilino)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazina-1-ilsulfonilo)piridina-3-il]-3-etilo-2-[2-metoxietilo]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencilo)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetilo) pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetilo) pirimidin-5-carboxamida, 3-(1-metilo-7-oxo-3-propilo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidina-2-il)etilo]-4-propoxibencenosulfonamida;

20

25

(26) un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina (Neurontin®), GR gabapentina (Gralise®), gabapentina, enacarbilo (Horizant®), pregabalina (Lyrica®), 3-metilo gabapentina, (1 [alpha], 3 [alfa], 5 [alfa]) (3-amino-metilo-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-ácido acético, (3S,5R)-3-aminometilo-5-metilo-ácido heptanoico, (3S,5R)-3-amino-5-metilo-ácido heptanoico, (3S,5R)-3-amino-5-metilo-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencilo)prolina, [(1R, 5R, 6S)-6-(aminometilo)biciclo[3.2.0]hept-6-il]ácido acético, 3-(1-aminometilo-ciclohexilmetilo)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetilo)cicloheptilo]metilamina, (3S,4S)-(1-aminometilo-3,4-dimetilo-ciclopentilo)-ácido acético, (3S,5R)-3-aminometilo-5-metilo-ácido octanoico, (3S,5R)-3-amino-5-metilo-ácido nonanoico, (3S,5R)-3-amino-5-metilo-ácido octanoico, (3R, 4R, 5R)-3-amino-4,5-dimetilo-ácido heptanoico y (3R, 4R, 5R)-3-amino-4,5-dimetilo-ácido octanoico;

30

35

(27) un cannabinoide tal como KHK-6188;

40 (28) antagonista de receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 1 (mGluR1);

(29) un inhibidor de la recaptación de serotonina tales como sertralina, demetilsertralina de metabolito de sertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metaboliza desmetilo fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, desmetilcitalopram de metabolito de citalopram, escitalopram, d,1-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiequina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;

45

(30) inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tales como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, hidroxibupropion de metabolito de bupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tales como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;

50

(31) un inhibidor dual de la recaptación de serotonina y noradrenalina, como venlafaxina, O-desmetilo-venlafaxina de metabolito de venlafaxina, clomipramina, desmetilclomipramina de metabolito de clomipramina, duloxetina (Cymbalta®), milnacipran e imipramina;

55

(32) un óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tales como inhibidor de S-[2-[(1-iminoetilo)amino]etilo]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetilo)amino]etilo]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetilo)amino]etilo]-2-metilo-L-cisteína, (2S,5Z)-2-amino-2-metilo-7-[(1-iminoetilo)amino]-5-ácido heptenoico, 2-[(1R, 3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolilo)butilo]tio]-S-cloro-S-piridinacarbonitrilo; 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolilo)butilo]tio]-4-clorobenzonitril, (2S, 4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometilo)fenilo]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolilo)butilo]tio]-6-(trifluorometilo)-3-piridincarbonitrilo, 2-[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolilo)butilo]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etilo]fenilo]tiofeno-2-carboxamidina, NXN-462, o guanidinoetildisulfida;

60

65

(33) un inhibidor de acetilcolinesterasa tal como donepezilo;

(34) un antagonista de prostaglandina E2 subtipo 4 (EP4) tal como *N*-[({2-[4-(2-etilo-4,6-dimetilo-1H-imidazo[4,5-c]piridina-1-il)fenilo]etilo}amino)carbonilo]-4-metilbencenosulfonamida o 4-[(15)-1-({5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridina-3-il}carbonilo)amino]etilo]ácido benzoico;

(35) un antagonista de leucotrieno B₄; tal como 1-(3-bifenilo-4-ilmetilo-4-hidroxi-croman-7-il)-ácido ciclopentanocarboxílico (CP- 105696), 5-[2-(2-carboxietilo)-3-[6-(4-metoxifenilo)-5E-hexenilo]oxifenoxi]-ácido valérico (ONO- 4057) o DPC-11870;

(36) un inhibidor de 5-lipoxigenasa, tal como zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoxi-metilo]-1-metilo-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetilo-6-(3-piridilmetilo)-1,4-benzoquinona (CV-6504);

(37) un bloqueador de canales de sodio, tal como la lidocaína, lidocaína con crema de tetracaína (ZRS-201) o acetato de eslicarbazepina;

(38) un bloqueador Nav 1.7, tal como XEN-402 y tal como los descritos en WO2011/140425; WO2012/106499; WO2012/112743; WO2012/125613 o PCT/US2013/21535.

(39) un bloqueador Nav 1.8, tales como los descritos en WO2008/135826 y WO2006/011050.

(40) un bloqueador combinado Nav 1.7 y Nav 1.8, tales como DSP-2230 o BL-1021;

(41) un antagonista de 5-HT₃, tal como ondansetrón;

(42) un agonista del receptor TPRV 1, tal como la capsaicina (NeurogesX®, Qutenza®); y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo;

(43) un antagonista de receptor nicotínico, tales como vareniclina;

(44) un antagonista de canal de calcio de tipo N, tal como Z-160;

(45) un antagonista del factor de crecimiento nervioso, tales como tanezumab;

(46) un estimulante de endopeptidasa, tal como senrebotasa;

(47) un antagonista de angiotensina II, tal como EMA-401;

[0562] En una realización, los agentes terapéuticos adecuados adicionales se seleccionan de V-116517, pregabalina, pregabalina de liberación controlada, ezogabina (Potiga®). Ketamina/crema tópica de amitriptilina (Amiket®), AVP-923, perampanel (E-2007), ralfinamida, bupivacaína transdérmica (Eladur®), CNV1014802; JNJ-10234094 (carisbamato), BMS-954561 o ARC-4558.

[0563] La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será más que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. La cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente descritas variará de aproximadamente 10% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

[0564] Los compuestos de esta invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. De acuerdo con ello, la invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la invención como se describe en general anteriormente, y en clases y subclases de este documento, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable. En otro aspecto más, la invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la invención como se describe en general anteriormente, y en clases y subclases de este documento, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables revestidos se describen en las patentes US 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etileno de vinilo, y mezclas de los mismos. Los revestimientos pueden estar opcionalmente cubiertos además por una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada en la composición.

[0565] Otro aspecto de la invención se refiere a la actividad inhibidora de Nav 1.8 en una muestra biológica o un sujeto, método que comprende la administración al sujeto, o en contacto dicha muestra biológica con un compuesto

de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", como se usa aquí, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

[0566] La actividad inhibidora de NaV 1.8 en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos para un experto en la técnica. Ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limitan al estudio de canales de sodio en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de los canales de sodio.

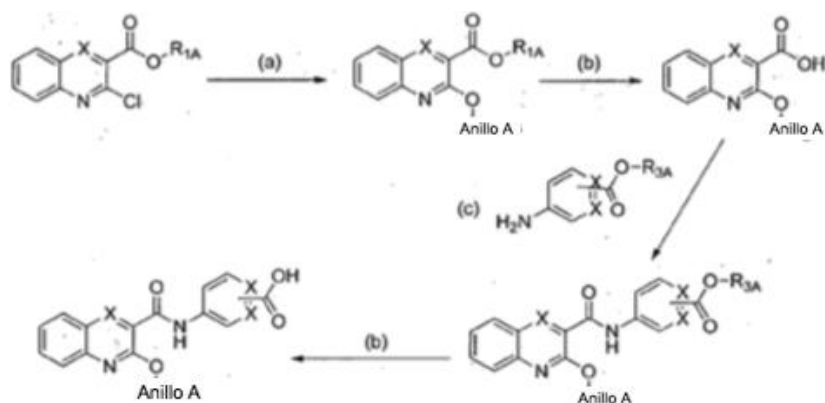
ESQUEMAS Y EJEMPLOS

[0567] Los compuestos de la invención se pueden preparar fácilmente usando los siguientes métodos. Se ilustra a continuación en el Esquema 1 un método general para preparar los compuestos de la presente invención.

Esquema 1: Preparación general de compuestos de fórmula I

[0568]

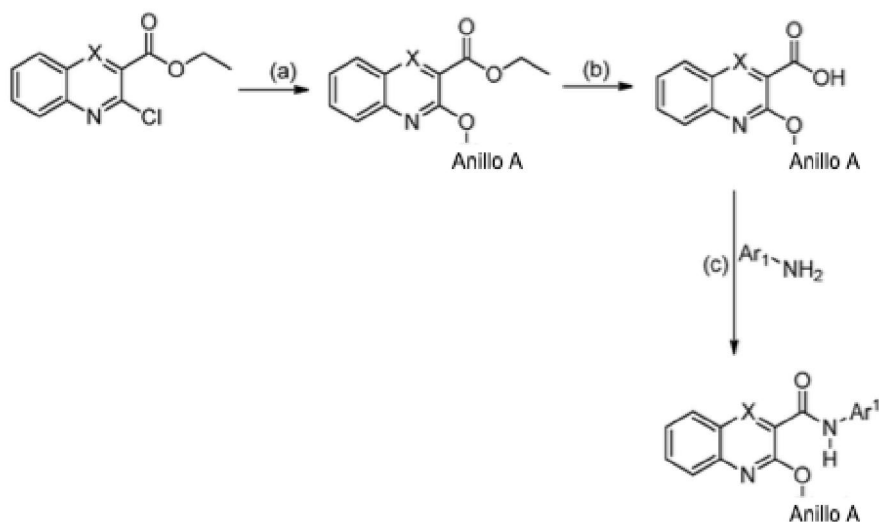
Esquema 1:



X= N, C, Anillo A es como se define en este documento.

(a) Anillo A-OH, base (es decir, Cs_2CO_3 , K_2CO_3), disolvente (es decir, DMF, NMP), Δ T; (b) hidrólisis de éster R_{3A} , R_{1A} = alquilo (es decir, Me, Et) base acuosa (es decir, NaOH, LiOH), disolvente (es decir, MeOH, dioxano); R_{3A} , R_{1A} = *t*-Bu, ácido (es decir, ácido trifluoroacético), disolvente (es decir, diclorometano) (c) agente de acoplamiento (es decir, HATU, EDCI, HOBT), base (es decir, N-metilmorfolina), disolvente (es decir, DMF, diclorometano).

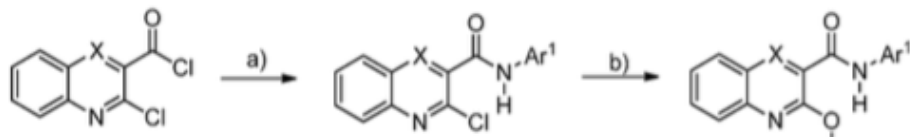
Esquema 2



X = N, C; Anillo A se define en este documento.

(a) Anillo A-OH, base (es decir, Cs_2CO_3), disolvente (es decir, DMF, NMP), ΔT ; (b) base (es decir, NaOH), disolvente (es decir, MeOH, H_2O); (c) agente de acoplamiento (es decir, HATU, EDCI, HOBT), base (es decir, N-metilmorfolina), disolvente (es decir, DMF, diclorometano), amina ($\text{Ar}^1\text{-NH}_2$).

Esquema 3:



Anillo A

X = N, C; Anillo A y Ar^1 son como se define en este documento.

(a) Base (es decir, piridina), disolvente (es decir, diclorometano, DMF), amina ($\text{Ar}^1\text{-NH}_2$); (b) base (es decir, Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaHCO_3), disolvente (es decir, DMF, NM), Anillo A-OH, ΔT .

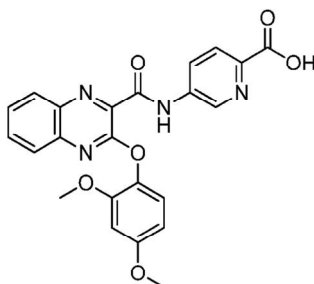
EJEMPLOS

[0569] Los métodos generales. Espectros ^1H RMN (400 MHz) se obtuvieron como soluciones en un disolvente deuterado adecuado tal como sulfóxido de dimetilo- d_6 (DMSO). Se obtuvieron espectros de masas (EM) utilizando un sistema de Applied Biosystems API EX LC/EM. Pureza de compuestos y tiempos de retención se determinaron mediante HPLC de fase inversa usando una columna Kinetix C18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μm de partículas) de Phenomenex (pn: 00B-4475-AN)), y una aplicación de gradiente dual 1-99% fase móvil B durante 3 minutos. Fase móvil A = H_2O (0,05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Fase móvil B = CH_3CN (0,05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). Velocidad de flujo = 2 mL/min, volumen de inyección = 3 mL, y temperatura de columna = 50°C . Cromatografía de gel de sílice se realizó usando gel de sílice 60 con un tamaño de partícula de malla 230-400. Piridina, diclorometano (CH_2Cl_2), tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), acetonitrilo (ACN), metanol (MeOH), y 1,4-dioxano eran de Baker o Aldrich y en algunos casos los reactivos eran botellas Aldrich Sure-Seal mantenidas bajo nitrógeno seco. Todas las reacciones se agitaron magnéticamente a menos que se indique lo contrario.

EJEMPLO 1

Preparación de 5-(3-(2,4-dimetoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico (26)

[0570]



[0571] A 3-Hidroxi-quinoxalina-2-ácido carboxílico (10,94 g, 57,53 mmol) se añadieron cloruro de tionilo (109,1 mL, 1,496 mmol) y DMF (35 gotas) y la reacción se calentó a reflujo a 80°C durante 17 horas. El exceso de cloruro de tionilo y N,N-dimetilformamida se eliminaron a vacío para dar cloruro de 3-cloroquinoxalina-2-carbonilo (13 g, 99%) como un sólido marrón. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 a 8,18 (m, 1H), 8,18 a 8,9 (m, 1H), 8,09 a 7,93 (m, 2H) ppm.

[0572] A una solución de cloruro de 3-cloroquinoxalina-2-carbonilo (3,5 g, 15,45 mmol) en diclorometano (32,3 mL) se añadió gota a gota a una mezcla de metilo 5-amino-piridina-2-carboxilato de etilo (2,35 g, 15,45 mmol), piridina (3,75 mL, 46,35 mmol) y diclorometano (48,38 mL) a 0°C . La mezcla se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Para la reacción, se añadió agua (40 mL) y el producto se precipitó. El sólido se aisló por

filtración, se lavó con agua (1 x 40 ml) y hexanos (2 x 50 ml) para producir metilo 5-[(3-cloroquinoxalina-2-carbonilo)amino]piridina-2-carboxilato (4,31 g, 81%) como un sólido de color crema. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,61 (s, 1H), 9,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 8,36-8,26 (m, 1H), 8,24-8,12 (m, 2H), 8,12-7,95 (m, 2H), 3,89 (s, 3H) ppm. ESI-EM m/z calc. 342,05, encontrado 343,4 (M + 1)⁺; Tiempo de retención: 1,25 minutos (3 minutos de ejecución).

[0573] A metilo 5-[(3-cloroquinoxalina-2-carbonilo)amino]piridina-2-carboxilato (51,41 mg, 0,15 mmol) en NMP (1 ml) se añadió 2,4-dimetoxifenol (23,12 mg, 0,15 mmol) y carbonato potásico (62,19 mg, 0,45 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante 1,5 horas. A la reacción se añadieron 150 μl de MeOH y 150 μl de hidróxido de sodio 3M y la reacción se agitó a 50°C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió a 25°C, se filtró y se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa utilizando un gradiente de 10-99% de acetonitrilo en agua que contiene HCl como un modificador para producir 5-(3-(2,4-dimetoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico (26) (26,63 mg, 36%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,52 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90-7,71 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (s, 3H). ESI-EM m/z calc. 346,12, encontrado 347,2 (M + 1)⁺; Tiempo de retención: 1,30 minutos (3 minutos de ejecución).

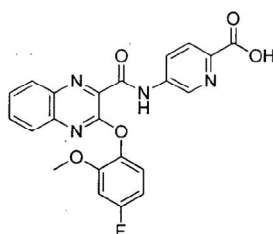
[0574] Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar como el descrito anteriormente a partir de los siguientes alcoholes.

Nº de cpto	Nombre del producto	Alcohol
23	5-(3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico	4-cloro-2-metoxi-fenol
28	5-(3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico	2-cloro-4-fluoro-fenol
25	25	4-cloro-2-metilo-fenol
31	5-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico	4-(trifluorometoxi) fenol
30	5-(3-(2-cloro-4-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico	2-cloro-4-metoxi-fenol
19	5-(3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico	4-fluoro-2-metilo-fenol
22	5-(3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico	2,2,2-trifluoroetoxi) fenol
29	5-(3-(2,4-difluorofenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico	2,4-difluorofenol
27	5-(3-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico	3-fluoro-4-metoxi-fenol
21	5-(3-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico	2-fluoro-4-metoxi-fenol
18	5-(3-(4-fluorofenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico	4-fluorofenol
24	5-(3-(2-(difluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico	2-(difluorometoxi) fenol
20	5-(3-phenoxyquinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico	fenol

EJEMPLO 2

Preparación de 5-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico (32)

[0575]



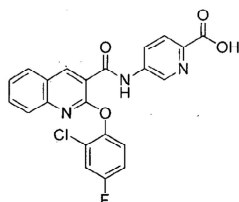
[0576] Una mezcla de acetato de 3-cloroquinoxalina-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1,27 mmol), 4-fluoro-2-metoxifenol (289,0 μL , 2,54 mmol) y Cs_2CO_3 (826,3 mg, 2,54 mmol) en NMP (3,0 ml) se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, el pH se ajustó a pH 6 con 1N HCl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad. La purificación, mediante cromatografía en columna usando un gradiente de MeOH en diclorometano (0 - 10%) dio 3-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)quinoxalina-2-ácido carboxílico (360 mg, 90%) como un petróleo rojo. ESI-EM m/z calc. 314,07, encontrado 315,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,35 minutos (3 minutos de ejecución).

[0577] Una solución de 5-éster metílico del ácido aminopicolínico (15,2 mg, 0,1 mmol), 3-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi) quinoxalina-2-carboxílico (34,57 mg, 0,11 mmol), N-metilmorfolina (21,99 μ L, 0,2 mmol) y HATU (45,6 mg, 0,12 mmol) en DMF (0,4 ml) se agitó a 40°C durante 16 horas. Solución NaOH acuosa 3M (0,50 mmol, 166,7 μ L) y metanol (0,2 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con MeOH, se filtró y la purificación por HPLC de fase inversa usando un gradiente de 1-99% de ACN en agua y HCl como un modificador para producir 5-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico (32) (10,75 mg, 23%). ESI-EM m/z calc. 434,10, encontrado 435,3 (M+1)+; Tiempo de retención: 1,33 minutos (3 minutos de ejecución). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,12 (br s, 1H), 11,52 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8: 6 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 24,3, 15,6, 6,7 Hz, 3H), 7,36 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 10,6, 2,8 Hz, 1H), 6,88(ddd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H) ppm.

EJEMPLO 3

Preparación de 5-(2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)quinolina-3-carboxamido)ácido picolínico (79)

[0578]



[0579] Una solución de 2-cloroquinolina-3-cloruro de carbonilo (2,72 g, 12,04 mmol) en cloruro de metileno (37,7 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de metilo 5-amino-piridina-2-carboxilato (1,83 g, 12,04 mmol), piridina (2,9 ml, 36,12 mmol) y cloruro de metileno (25,1 ml) a 0°C. La mezcla se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1,5 horas. Para la suspensión de la reacción, se añadió agua (30 ml) y se formó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con agua (2 x 30 ml), hexanos (2 x 50 ml), y una pequeña cantidad de diclorometano. El sólido del filtrado se aisló y se lavó con agua (1 x 15 ml) y hexanos (1 x 20 ml). Este sólido obtenido se secó en la estufa de vacío para dar 5-(2-cloroquinolina-3-carboxamido) picolinato (3 g, 73%). ESI-EM m/z calc. 341,06, encontrado 342,2 (M+1)+; Tiempo de retención: 1,18 minutos (3 minutos de ejecución). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,21-8,12 (m, 2H), 8,07 (dd, J = 8,6, 1,1 Hz, 1H), 8,02-7,89 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 1H), 3,89 (s, 3H) ppm.

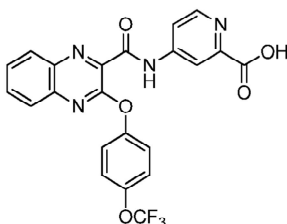
[0580] Para 5-(2-cloroquinolina-3-carboxamido)picolinato de (52,26 mg, 0,15 mmol), 2-cloro-4-fluorofenol (21,98 mg, 0,15 mg), carbonato potásico (62,19 mg, 0,45 mmol) y se añadieron 1-metilpirrolidina-2-ona (1 ml) y las reacciones se agitaron a 100°C durante 1 hora. 2 M de hidróxido de litio (75 μ L, 0,45 mmol) y metanol (150 μ L) se añadieron y la reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La reacción se filtró y (75 μ L, 0,45 mmol) de hidróxido de litio 2M se añadieron y se continuó la agitación durante 2 horas adicionales. La reacción se filtró y se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa utilizando un gradiente de 10-99% de acetonitrilo en agua que contiene HCl como un modificador para producir de ácido clorhídrico de 5-(2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)quinolina-3-carboxamido)ácido picolínico (79) (4,2 mg, 6%). ESI-EM m/z calc. 437,06, encontrado 338,4 (M+1)+; Tiempo de retención: 1,49 minutos (ejecución de 3 minutos).

[0581] 5-(2-(2,4-Difluorofenoxi)quinolina-3-carboxamido)ácido picolínico (34) se preparó como se ha descrito anteriormente a partir de 2,4-difluorofenol.

EJEMPLO 4

Preparación de 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico (33)

[0582]



[0583] Una solución de 3-chloroquinoxalina-2-cloruro de carbonilo (3,14 g, 13,83 mmol) en diclorometano (30,19 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de metilo de 4-aminopiridina-2-carboxilato (2,10 g, 13,83 mmol), piridina (3,36 ml, 41,49 mmol) y diclorometano (43,49 ml) a 0°C. La mezcla se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Para la reacción, se añadió agua (100 ml) y se formó un precipitado. El sólido se aisló por filtración, se lavó con agua (1 x 40 ml) y hexanos (2 x 50 ml), después con 10 ml EtOAc y 10 ml de diclorometano y se secó para dar 4-[(3-cloroquinoxalina-2-carbonilo)amino]piridina-2-carboxilato (2,64 g, 55%) como un sólido de color azul (1,54 g). ESI-EM m/z calc. 342,05, encontrado 343,2 (M+1)+; Tiempo de retención: 0,95 minutos (3 minutos de ejecución). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,63 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,34-8,27 (m, 1H), 8,24-8,16 (m, 1H), 8,13-8,00 (m, 2H), 7,94 (dd, J = 5,4, 2,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H) ppm.

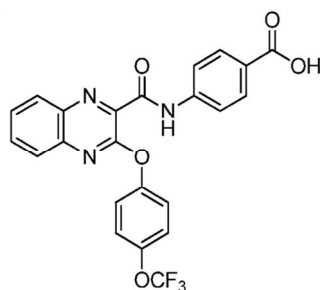
[0584] Una solución de metilo de 4-[(3-cloroquinoxalina-2-carbonilo)amino]piridina-2-carboxilato (2,6 g, 7,59 mmol), 4-(trifluorometoxi) fenol (982,5 µL, 7,59 mmol) y K₂CO₃ (3,14 g, 22,76 mmol) en NMP (52,00 ml) se agitó a 70°C durante dos horas y a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió 120 ml de agua y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 45°C, se añadió HCl acuoso (1,0 N) hasta que se formó un precipitado. Esta mezcla se agitó durante 10 minutos, y después se filtró. La torta del filtro se lavó con un exceso de agua hasta que el papel de pH se mostró neutro y después se lavó con un exceso de hexanos. El residuo se dispersó en 120 ml de acetato de etilo, se agitó durante 15 minutos y después se filtró. La torta del filtro se lavó con 10 ml de acetato de etilo, 10 ml de diclorometano y se secó durante la noche para dar 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico (33) (2,2 g, 61 %) como un sólido de color tostado claro. ESI-EM m/z calc. 470,08, encontrado 471,3 (M+1)+; Tiempo de retención: 1,51 minutos (3 minutos de ejecución). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,93-7,77 (m, 3H), 7,52 (s, 4H) ppm.

[0585] Usando un procedimiento experimental similar, 4-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico (34) se preparó.

EJEMPLO 5

Preparación de 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido benzoico (17)

[0586]



[0587] Una solución de cloruro de 3-cloroquinoxalina-2-carbonilo (1,0 g, 4,40 mmol) en diclorometano (9,2 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de *tert*-butilo 4-aminobenzoato (851,0 mg, 4,40 mmol), piridina (1,07 ml, 13,21 mmol) y diclorometano (13,8 ml) a 0°C. La reacción se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 40 minutos. Para la reacción, se añadió agua (10 ml). Las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se suspendió en hexanos a 40°C, y el sólido se aisló por filtración para dar *tert*-butilo-4-[(3-il-2-cloroquinoxalina carbono)amino] benzoato de metilo (1,34 g, 79%) como un sólido amarillo. ESI-EM m/z calc. 383,10, encontrado 384,4 (M+1)+; Tiempo de retención: 1,88 minutos (ejecución de 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,28 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 7,5, 2,1 Hz, 1H), 8,22-8,11 (m, 1H), 8,11-8,01 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 1,56 (s, 9H) ppm.

[0588] Para *tert*-butilo 4-[(3-cloroquinoxalina-2-carbonilo)amino]benzoato (102,4 mg, 0,3 mmol), 4-trifluorometilfenol (53,43 mg, 0,3 mmol), carbonato potásico (41,46 mg, 0,3 mmol) y N-metilpirrolidinona (2 ml) se añadieron y la reacción se agitó a 100°C durante 3 horas. La reacción se filtró y se utilizó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.

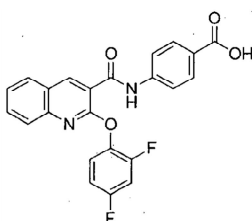
[0589] A *tert*-butilo 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)benzoato se obtuvo en la etapa anterior, diclorometano (1 ml) y 2,2,2-ácido trifluoroacético (5,98 g, 52,5 mmol) se añadieron y la reacción se agitó a 40°C durante 18 horas. El exceso de TFA y diclorometano se evaporó a presión reducida. El producto bruto se filtró

y se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa utilizando un gradiente de 30-99% de acetonitrilo en agua que contiene HCl como un modificador para producir 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido benzoico (**17**) (54,6 mg, 39%). ESI-EM m/z calc. 469,09, encontrado 470,5 (M+1)+; Tiempo de retención: 1,96 minutos (ejecución de 3 minutos). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,85 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,25-8,15 (m, 1H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,88-7,76 (m, 3H), 7,58-7,44 (m, 4H) ppm.

EJEMPLO 6

Preparación de 4-(2-(2,4-difluorofenoxi)quinolona-3-carboxamido)ácido benzoico(**75**)

[0590]



[0591] A 2-cloroquinolona-3-carboxílico (5 g, 24,08 mmol) se añadió cloruro de tionilo (22,83 ml, 313,0 mmol) y DMF (12 gotas) y la reacción se calentó a 60°C durante 16 horas. El exceso de cloruro de tionilo y N,N-dimetilformamida se eliminaron a vacío para dar 2-cloroquinolona-3-cloruro de carbonilo como un sólido amarillo.

[0592] Una solución de cloruro de ácido (2,72 g, 12,04 mmol) en cloruro de metileno (37,7 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de metilo 4-aminobenzoato (1,82 g, 12,04 mmol), piridina (2,92 ml, 36,12 mmol) y cloruro de metileno (25,1 ml) a 0°C. La mezcla se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1,5 horas. Para la suspensión de la reacción, se añadió agua (30 ml) y el producto se extrajo. El sólido se aisló por filtración, se lavó con agua (2 x 30 ml), hexanos (2 x 50 ml), y una pequeña cantidad de DCM. El producto se secó en la estufa de vacío para producir metilo de 4-(2-cloroquinolona-3-carboxamido)benzoato (3,67 g, 89%). ESI-EM m/z calc. 340,06, encontrado 341,2 (M+1)+; Tiempo de retención: 1,46 minutos. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,80-7,74 (m, 1H), 3,8 5 (s, 3H) ppm.

[0593] A metilo de 4-(2-cloroquinolona-3-carboxamido)benzoato (34,21 mg, 0,1 mmol), 2,4-difluorofenol (13,01 mg, 0,1 mmol), carbonato potásico (13,82 mg, 0,1 mmol) y N-pirrolidinona de metilo (1 ml) se añadieron y la reacción se calentó a 80°C durante 2,5 horas.

[0594] Para el éster en bruto obtenido en el paso anterior se añadió hidróxido de litio (225 µl de 2M, 0,45 mmol) y metanol (150 µL) y la reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La reacción se filtró y se añadieron 3 equivalentes adicionales de LiOH y la reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a 25°C, se filtró y se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa utilizando un gradiente de 10-99% de acetonitrilo en agua que contiene HCl como un modificador para producir 4-(2-(2,4-difluorofenoxi)quinolona-3 carboxamido)ácido benzoico (**75**) (11,8 mg, 17%). ESI-EM m/z calc. 421,09, encontrado 422,2 (M+1)+; Tiempo de retención: 1,43 minutos (3 minutos de ejecución). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,24 (s, 1H), 9,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,17-8,04 (m, 2H), 7,85-7,72 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,30-7,14 (m, 1H) ppm.

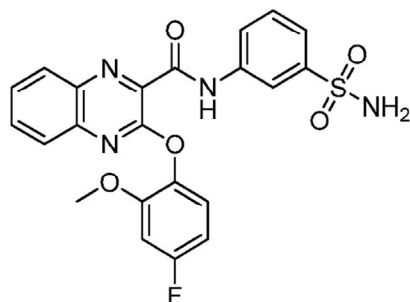
[0595] Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar como el descrito anteriormente a partir de los siguientes alcoholes.

Nº de cpto.	Nombre del producto	Alcohol
76	4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)quinolona-3-carboxamido)ácido benzoico	4-fluoro-2-metilo-fenol
78	4-(2-(2,4-dimetoxifenoxi)quinolona-3-carboxamido)ácido benzoico	2,4-dimetoxifenol
77	4-(2-(2-(difluorometoxi)fenoxi)quinolona-3-carboxamido)ácido benzoico	2-(difluorometoxi)fenol

EJEMPLO 7

Preparación de 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida(2)

[0596]



[0597] Una mezcla de etilo de 3-cloroquinoxalina-2-carboxilato (300 mg, 1,27 mmol), 4-fluoro-2-metoxi-fenol (289,0 μL , 2,54 mmol) y Cs_2CO_3 (826,3 mg, 2,54 mmol) en NMP (3,0 ml) se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, el pH se ajustó a pH 6 con 1N HCl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a sequedad. La purificación por cromatografía en columna usando un gradiente de 0-10% de MeOH en diclorometano, dio 3-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)ácido quinoxalina-2-carboxílico (360 mg, 90%) como un aceite rojo. ESI-EM m/z calc. 314,07, encontrado 315,1 ($\text{M}+1$)+; Tiempo de retención: 1,35 minutos (ejecución de 3 minutos).

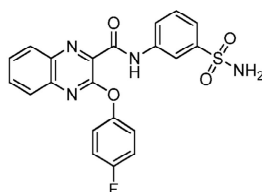
[0598] Una solución de 3-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)quinoxalina-2-carboxílico (47,1 mg, 0,15 mmol), 3-aminobencenosulfonamida (31,0 mg, 0,18 mmol), HATU (62,7 mg, 0,16 mmol) y N-metilmorfolina (32,98 μL , 0,30 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó a 50°C durante 30 min. La purificación se realizó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de 1-99% de ACN en agua (modificador de HCl). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad. Después, el residuo se recogió en acetato de etilo y agua y el pH de la solución se ajustó a ~ 8 con una solución saturada de NaHCO_3 en agua (~ 3 gotas). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Todos los orgánicos se combinaron, se evaporaron y la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos (5 a 70%) produjo 3-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida(2) (26,10 mg, 37%) como un sólido blanco. ESI-EM m/z calc. 468,09, encontrado 469,3 ($\text{M}+1$)+; Tiempo de retención: 1,49 minutos (ejecución de 3 minutos). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,27 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97-7,87 (m, 1H), 7,86-7,71 (m, 3H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,34 (dd, J = 8,7, 5,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 6,88(ddd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H) ppm.

[0599] Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento experimental similar a partir de 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi) quinoxafina-2-ácido carboxílico y las siguientes aminas.

Nº de Cpto.	Nombre del producto	Amina
5	46 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-(metilsulfonilo)fenilo)quinoxalina-2-carboxamida	3-(metilsulfonilo)anilina
10	57 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)quinoxalina-2-carboxamida	5-amino-1H-benzo[d]imidazol-2 (3H)-ona
15	53 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(piridina-4-il)quinoxalina-2-carboxamida	4-aminopiridina
20	16 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-(N-metilsulfamoilo)fenilo)quinoxalina-2-carboxamida	3-amino-N-metilbencenosulfonamida
25	56 N-(3-cianofenilo)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida	3-aminobenzonitrilo
30	58 N-(4-carbamoilfenilo)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida	4-aminobenzamida
35	51 N-(6-cianopiridina-3-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida	5-aminopicolinonitril
40	55 N-(4-cianofenilo)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida	4-aminobenzonitrilo
45	54 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(piridina-3-il)quinoxalina-2-carboxamida	3-aminopiridina
50	48 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-indazol-5-il)quinoxalina-2-carboxamida	1H-indazol-5-amina
55	42 N-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida	1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina
60	47 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-indazol-6-il)quinoxalina-2-carboxamida	1H-indazol-6-amina
65	59 N-(3-carbamoilfenilo)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida	3-aminobenzamida
	43 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-2-carboxamida	1H-pirazol-4-amina
	44 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-(hidroximetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)quinoxalina-2-carboxamida	(5-amino-1H-benzo[d]imidazol-2-il) metanol
	49 N-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida	1H-benzo[d]imidazol-6-amina
	38 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)quinoxalina-2-carboxamida	1H-1,2,4-triazol-3-amina
	50 N-(4-cianopiridina-2-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida	2-aminoisonicotinonitril
	45 N-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenilo)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida	3-(1H-tetrazol-5-il)anilina
	40 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-pirazol-3-il)quinoxalina-2-carboxamida	1H-pirazol-3-amina
	41 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-tetrazol-5-il)quinoxalina-2-carboxamida	4-(5-il-1H-tetrazol)-anilina
	52 N-(5-cianopiridina-2-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida	6-aminonicotinonitril
	39 2-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)oxazol-4-ácido carboxílico	2-aminooxazol-4-ácido carboxílico

EJEMPLO 8

Preparación de 3-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida (1)

[0600]

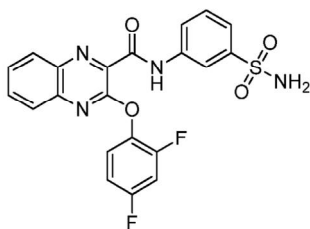
[0601] Etilo de 3-cloroquinoxalina-2-carboxilato (473,3 mg, 2,0 mmol), 4-fluorofenol (448,4 mg, 4,0 mmol) y Cs_2CO_3 (1,30 g, 4,0 mmol) en NMP (5 ml) se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y el pH se ajustó a 4 con 1N HCl acuoso. El precipitado resultante se separó por filtración, se recogió en MeOH (3 ml). Se añadieron agua (0,3 ml) y NaOH (320,0 mg, 8,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con 1N HCl. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó para dar 3-(4-fluorofenoxi)quinoxalina-2-ácido carboxílico (120 mg, 21%) como un sólido blanco. ESI-EM m/z calc. 284,06, encontrado 285,3 (M+1)+; Tiempo de retención: 1,29 minutos (ejecución de 3 minutos).

[0602] Una solución de 3-(4-fluorofenoxi)quinoxalina-2-ácido carboxílico (28,42 mg, 0,1 mmol), 3-aminobencenosulfonamida (20,7 mg, 0,12 mmol), HATU (38,0 mg, 0,10 mmol) y N-metilmorfolina (21,99 μL , 0,20 mmol) en NMP (0,5 ml) y DMSO (0,1 ml) se agitó a 25°C durante 16 horas. La reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de 1-99% de ACN en agua y HCl como modificador. 3-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida(1) se obtuvo (13,9 mg, 32%) como un sólido blanco. ESI-EM m/z calc. 438,08, encontrado 439,5 (M+1)+; Tiempo de retención: 1,49 minutos (ejecución de 3 minutos).

EJEMPLO 9

Preparación de 3-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida (5)

[0603]



[0604] A una solución de 3-aminobencenosulfonamida (4,5 g, 26,43 mmol) y piridina (12,83 ml, 158,6 mmol) en diclorometano (48 ml) a 0°C se añadió cloruro de 3-cloroquinoxalina-2-carbonilo (6,0 g, 26,43 mmol) en diclorometano (60 ml) y la mezcla se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Para la suspensión de la reacción, se añadió agua (60 ml). El sólido se aisló por filtración, se lavó con agua (3 x 50 ml), hexano (50 ml) y una pequeña cantidad de diclorometano. El sólido se secó a vacío para dar 3-cloro-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida (7,1 g, 74%) como un sólido de color salmón. ESI-EM m/z calc. 362,02, encontrado 363,3 (M+1)+; Tiempo de retención: 1,43 minutos (ejecución de 3 minutos). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,30 (s, 1H), 8,40-8,33 (m, 1H), 8,31-8,24 (m, 1H), 8,24-8,14 (m, 1H), 8,12-7,98 (m, 2H), 7,90-7,81 (m, 1H), 7,69-7,58 (m, 2H), 7,47 (s, 2H) ppm.

[0605] A una solución de 3-cloro-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida (54,4 mg, 0,15 mmol) en N-metilo-pirrolidinona (1 ml) se añadió 2,4-difluorofenol (19,5 mg, 0,15 mmol) y carbonato de cesio (146,6 mg, 0,45 mmol) y la reacción se agitó a 100°C durante 25 minutos. La reacción se filtró y se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa utilizando un gradiente de 10-99% de acetonitrilo en agua que contiene HCl como un modificador para producir 3-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida(5) (13,2 mg, 19%). ESI-EM m/z calc. 456,07, encontrado 457,3 (M+1)+; Tiempo de retención: 1,76 minutos (ejecución de 3 minutos). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,32 (s, 1H), 8,47-8,37 (m, 1H), 8,27-8,15 (m, 1H), 7,97-7,75 (m, 4H), 7,69-7,50 (m, 4H), 7,45 (s, 2H), 7,30-7,17 (m, 1H) ppm.

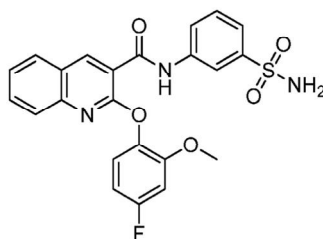
[0606] Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento experimental similar al descrito anteriormente para la preparación de 3-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida(5) a partir de 3-cloro-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida y los siguientes alcoholes.

N° de Cpto.	Nombre del producto	Alcohol
6	3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida	2-cloro-4-fluorofenol
4	3-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida	2-cloro-4-metoxi-fenol
11	3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida	4-cloro-2-metoxi-fenol
8	3-(2,4-dimetoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida	2,4-dimetoxifenol
14	3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida	4-fluoro-2-metilfenol
3	N-(3-sulfamoilfenilo)-3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamida	4-(trifluorometoxi) fenotipo 1
9	3-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida	4-cloro-2-metilfenol
12	3-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida	2-fluoro-4-metoxi-fenol
10	3-(2-(difluorometoxi)fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida	2-(difluorometoxi) fenotipo 1
7	3-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida	3-fluoro-4-metoxi-fenol
15	N-(3-sulfamoilfenilo)-3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamida	4-(2,2,2-trifluoroetoxi) fenol
13	3-fenoxi-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida	fenol

EJEMPLO 11

Preparación de 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida (61)

[0607]



[0608] 2-Cloroquinolina-3-ácido carboxílico (250 mg, 1,20 mmol), 3-aminobencenosulfonamida (207,3 mg, 1,20 mmol) y HATU (457,8 mg, 1,20 mmol) se combinaron en DMF (2,5 ml) y se trató con 4 metilmorfolina (397,1 µL, 3,61 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 12 horas. La reacción se enfrió a 25°C. El precipitado se filtró para dar N-(3-sulfamoilfenilo)-2-(triazolo [4,5-b]piridina-3-iloxi)quinolina-3-carboxamida en forma de un sólido. ESI-EM m/z calc. 461,09, encontrado 461,3 (M+1)+; Tiempo de retención: 1,35 minutos (ejecución de 3 minutos).

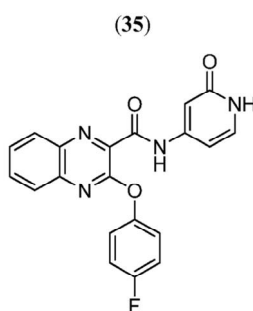
[0609] 4-Fluoro-2-metoxi-fenol (6,17 µL, 0,05 mmol), N-(3-sulfamoilfenilo)-2-(triazolo[4,5-b]piridina-3-iloxi)quinolina-3-carboxamida (25 mg, 0,05 mmol) y K₂CO₃ (22,46 mg, 0,16 mmol) se combinaron en DMF (0,5 ml) y se calentó a 90°C durante 1 h. La reacción se diluyó con DMF (0,5 ml), se filtró, y se purificó mediante HPLC de fase inversa (30 a 99% CH₃CN/5 mM HCl acuoso) para proporcionar 2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida (61) (7,95 mg, 30%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,86 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,40-8,35 (m, 1H), 8,07 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (td, J = 4,4, 2,1 Hz, 7,72 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,5 Hz, 1H), 7,64-7,52 (m, 4H), 7,42 (s, 2H), 7,38 (dd, J = 8,9, 6,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 6,87 (td, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 8,76-8,68 (m, 1H) ppm. ESI-EM m/z calc 467,09, encontrado 468,3 (M+1)+; tiempo de retención: 1,78 minutos (ejecución de 3 minutos).

[0610] Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento experimental similar al descrito anteriormente para CMPD **61** a partir de N-(3-sulfamoilfenilo)-2-(triazolo[4,5-b]piridina-3-iloxi)quinolina-3-carboxamida y los siguientes alcoholes.

Nº de Cpto.	Nombre del producto	Fenol
5	66 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida	2-cloro-4-fluorofenol
	63 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida	4-fluoro-2-metilfenol
	65 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida	2,4-difluorofenol
10	68 N-(3-sulfamoilfenilo)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolina-3-carboxamida	4-(trifluorometoxi) fenol
	71 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida	4-cloro-2-metilfenol
15	69 2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida	2-cloro-4-metoxi-fenol
	60 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida	4-fluorofenol
	74 2-(2-(difluorometoxi)fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida	2-(difluorometoxi) fenotipo 1
20	72 2-(2,4-dimetoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida	2,4-dimetoxifenol
	62 2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida	3-fluoro-4-metoxi-fenol
25	73 2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida	4-cloro-2-metoxi-fenol
	70 2-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida	2-fluoro-4-metoxi-fenol
	67 N-(3-sulfamoilfenilo)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)quinolina-3-carboxamida	4-(2,2,2-trifluoroetoxi) fenol
30	64 2-fenoxi-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida	fenol

EJEMPLO 12

Preparación de 3-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)quinoxalina-2-carboxamida

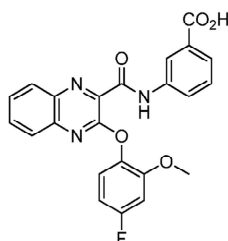
[0611]

[0612] Una solución de 3-(4-fluorofenoxi)quinoxalina-2-ácido carboxílico (42,6 mg, 0,15 mmol), 2-metoxipiridin-4-amina (22,3 mg, 0,18 mmol), HATU (62,7 mg, 0,16 mmol) y N-metilmorfolina (32,98 μ L, 0,30 mmol) en NMP (0,5 ml) se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró a través de un tapón corto de sílice y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en HBr (0,5 ml de 33% p/v en ácido acético, 2,04 mmol) y se calentó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los orgánicos se combinaron, se evaporaron y se purificaron por HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua (1-99%) y HCl como un modificador para dar 3-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1H-piridina-4-il)quinoxalina-2-carboxamida(**35**) (5,0 mg, 9%) como un sólido amarillo pálido. ESI-EM m/z calc. 376,10, encontrado 377,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,31 minutos (ejecución de 3 minutos).

EJEMPLO 13

Preparación de 3-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido benzoico(**36**)

[0613]



[0614] A etilo de 3-aminobenzoato (18,9 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,3 ml) se añadió 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-ácido carboxílico (30 mg, 0,09 mmol), HATU (54,4 mg, 0,14 mmol) y Et₃N (39,9 µL, 0,29 mmol). La reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. Hidróxido de litio (45 µL de 4M, 0,18 mmol) se añadió y la reacción se agitó a 25°C durante la noche. La reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de metanol en agua (1-99%) y formiato de amonio como modificador para producir 3-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido benzoico (**36**) (16,4 mg, 42%). ESI-EM m/z calc. 433,11, encontrado 434,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,56 minutos (2,5 minutos de ejecución). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,39 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,87-7,68 (m, 4H), 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 10 0,7, 2,9 Hz, 1H), 6,88 (td, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H) ppm.

[0615] 2-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)tiazol-4-ácido carboxílico (**37**) se preparó usando un procedimiento experimental similar al descrito anteriormente para CMPD (**36**) a partir de 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-ácido carboxílico y acetato de 2-aminotiazol-4-carboxilato.

[0616] Los datos analíticos para los compuestos de la presente invención se proporcionan a continuación en la Tabla 2. Espectro de masas (por ejemplo, M+1 datos de la Tabla 2), los tiempos finales de pureza y de retención se determinaron mediante HPLC de fase inversa usando una columna Kinetix C18 (50 X 2,1 mm, 1,7 µm de partículas) de Phenomenex (pn: 00B-4475-AN)), y una carrera de gradiente dual 1-99% de fase móvil B durante 3 minutos. Fase móvil A = H₂O(0,05% CF₃CO₂H). Fase móvil B = CH₃ CN (0,05% CF₃ CO₂H). Velocidad de flujo = 2 mL/min, volumen de inyección = 3 µL, y temperatura de la columna = 50°C.

Tabla 2. Datos analíticos

N° de Cpto.	Tiempo de retención CLEM minutos	de en M+1	1 H-NMR (400 MHz)
1	1,49	439,5	(DMSO-d ₆) δ 11,26 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,21- 8,16 (m, 1H), 7,97-7,74 (m, 5H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,45(s, 2H), 7,37 (ddd, J = 17,5, 12,0, 6,9 Hz, 4H) ppm.
2	1,49	469,3	(DMSO-d ₆) δ 11,27 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,97-7,87 (m, 1H), 7,86-7,71 (m, 3H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,34 (dd, J = 8,7, 5,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H) ppm.
3	1,94	505,5	
4	1,79	485,5	
5	1,76	457,3	(DMSO-d ₆) δ 11,32 (s, 1H), 8,47-8,37 (m, 1H), 8,27-8,15 (m, 1H), 7,97-7,75 (m, 4H), 7,69-7,50 (m, 4H), 7,45 (s, 2H), 7,30-7,17 (m, 1H), [1], 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)? 11,32 (s, 1H), 8,49-8,39 (m, 1H), 8,28-8,17 (m, 1H), 7,96-7,76 (m, 4H), 7,70-7,52 (m, 4H), 7,45 (s, 2H), 7,32-7,15 (m, 1H) ppm.
6	1,83	473,3	
7	1,73	469,5	(DMSO-d ₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,44-8,35 (m, 1H), 8,22-8,13 (m, 1H), 7,94-7,74 (m, 4H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,35 (dd, J = 11,9, 2,8 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 9, ³ H, 1H), 7,22-7,7 (m, 1H), 3,89 (s, 3H) ppm.
8	1,69	481,3	(DMSO-d ₆) δ 11,25 (s, 1H), 8,49-8,36 (m, 1H), 8,16 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,95-7,87 (m, 1H), 7,87-7,70(m, 3H), 7,67-7,55 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (s, 3H) ppm.
9	1,92	469,5	(DMSO-d ₆) δ 11,29 (s, 1H), 8,47-8,36 (m, 1H), 8,33-8,11 (m, 1H), 7,91-7,76 (m, 4H), 7,72-7,55 (m, 2H), 7,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,42-7,32 (m, 2H), 2,15 (s, 3H) ppm.
10	1,77	487,3	
11	1,82	485,5	(DMSO-d ₆) δ 11,27 (s, 1H), 8,46-8,37 (m, 1H), 8,22-8,14 (m, 1H), 7,92-7,88 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H) ppm.
12	1,75	469,5	
13	1,7	421,3	
14	1,81	453,5	
15	1,88	519,5	(DMSO-d ₆) δ 11,25 (s, 1H), 8,44-8,34 (m, 1H), 8,18 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,94-7,72 (m, 4H), 7,66-7,56(m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,38-7,26 (m, 2H), 7,26-7,12 (m, 2H), 4,82 (q, J = 8,9 Hz, 2H) ppm.
16	1,59	483,2	
17	1,96	470,5	(DMSO-d ₆) δ 12,85 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,25-8,15 (m, 1H), 8,04-7,96 (m, 2H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,88- 7,7 6 (m, 3H), 7,58-7,44 (m, 4H) ppm.
18	1,33	405,4	

(Continua)

N° de Cpto.	Tiempo de retención CLEM minutos	de en M+1	1 H-NMR (400 MHz)
19	1,42	419,2	(DMSO-d ₆) δ 11,55 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 8,9, 5,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 9,4, 3,1 Hz, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 2,15 (s, 3H) ppm.
20	1,28	387,4	
21	1,35	435,4	(DMSO-d ₆) δ 13,10 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,99-7,63 (m, 3H), 7,42 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 12,4, 2,9 Hz, 1H), 6,94-6,84 (m, 1H), 3,83 (s, 3H) ppm.
22	1,51	485,4	(DMSO-d ₆) δ 11,54 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,96-7,65 (m, 3H), 7,38-7,27 (m, 2H), 7,27-7,8 (m, 2H), 4,82 (q, J = 8,9 Hz, 2H) ppm.
23	1,45	451,2	
24	1,38	453,4	(DMSO-d ₆) δ 13,09 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,02-7,67 (m, 3H), 7,61-7,50 (m, 1H), 7,50-7,36 (m, 3H), 7,36-6,88 (m, 1H) ppm.
25	1,54	435,2	
26	1,3	447,2	(DMSO-d ₆) δ 11,52 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90-7,71 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,60 (d d, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (s, 3H) ppm.
27	1,32	435,4	(DMSO-d ₆) δ 11,52 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,23-8,16 (m, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,93-7,76 (m, 3H), 7,37 (dd, J = 11,9, 2,8 Hz, 1H), 7,33-7,21 (m, 1H), 7,21-7,10 (m, 1H), 3,89 (s, 3H) ppm.
28	1,43	439,4	
29	1,38	423,4	
30	1,4	451,2	
31	1,56	471,4	(DMSO-d ₆) δ 13,2 9s, br, 1H,, 11,51 (s, 1H), 9,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,28-8,19 (m, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,92-7,79 (m, 3H), 7,52 (s, 4H) ppm.
32	1,32	435,3	(DMSO-d ₆) δ 13,12 (br s, 1H), 11,52 (s, 1H), 9,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d dd, J = 24,3, 15,6, 6,7 Hz, 3H), 7,36 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 10,6, 2,8 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H) ppm.
33	1,42	471,4	(Acetona-d ₆)? 10,97 (s, 1H), 8,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 5,6, 2,2 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,60-7,46 (m, 4H) ppm. (DMSO-d ₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,93-7,77 (m, 3H), 7,52 (s, 4H) ppm.
34	1,18	435	
35	1,31	377,3	

(Continua)

N° de Cpto.	Tiempo de retención CLEM en minutos	M+1	¹ H-NMR (400 MHz)
36	1,56	434	(DMSO-d ₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,39 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,87-7,68 (m, 4H), 7,48 (t, J = 7, 9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 6,88 (td, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H) ppm.
37	1,49	441	
38	1,35	381,15	
39	1,43	425,12	
40	1,55	380,18	
41	1,63	458,24	
42	1,56	431,22	
43	1,43	380,18	
44	1,35	460,19	
45	1,65	458,24	
46	1,73	468,11	
47	1,68	430,18	
48	1,61	430,18	
49	1,32	430,15	
50	1,85	416,14	
51	1,75	416,14	
52	1,85	416,14	
53	1,3	391,15	(DMSO-d ₆) δ 12,42 (s, 1H), 8,82 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 8,33 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96-7,70 (m, 3H), 7,41 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 10,7, 2,8 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 3,70 (s, 4H) ppm.
54	1,27	391,15	
55	1,86	415,13	
56	1,85	415,16	(DMSO-d ₆) δ 11,33 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 2,1, 1,1 Hz, 1H), 8,22-8,15 (m, 1H), 8,05 (ddd, J = 5,5, 3,4, 2,2 Hz, 1H), 7,90-7,74 (m, 3H), 7,72-7,55 (m, 2H), 7,41-7,26 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 6,88 (td, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 0,9 Hz, 3H) ppm.
57	1,44	446,15	
58	1,4	433,3	(DMSO-d ₆) δ 11,16 (s, 1H), 8,22-8,8 (m, 1H), 8,03-7,67 (m, 8H), 7,41-7,26 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 10,7, 2,9 Hz, 1H), 6,88 (td, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H) ppm.
59	1,6	433,2	
60	1,61	438,5	(DMSO-d ₆) δ 10,92 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 8,08 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,74 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61-7,53 (m, 3H), 7,42 (s, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 2H) ppm.

(Continua)

N° de Cpto.	CLEM tiempo de retención en minutos	M+1	¹ H-NMR (400 MHz)
61	1,78	468,3	(DMSO-d ₆) δ 10,86 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,40-8,35 (m, 1H), 8,07 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (td, J = 4,4, 2,1 Hz, 1H), 7,72 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,5 Hz, 1H), 7,64-7,52 (m, 4H), 7,42 (s, 2H), 7,38 (dd, J = 8,9, 6,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 6,87 (td, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 8,76-8,68 (m, 1H) ppm.
62	1,283	468	
63	1,36	452,2	
64	1,26	420,2	
65	1,318	456	
66	1,375	472	
67	1,419	518	
68	1,466	504	
69	1,362	484	
70	1,309	468	(DMSO-d ₆) δ 10,95 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,42-8,36 (m, 1H), 8,08 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,74 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,61-7,53 (m, 3H), 7,45-7,37 (m, 3H), 7,05 (dd, J = 12,4, 2,9 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 9,1, 3,0, 1,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H) ppm.
71	1,456	468	
72	1,66	480,3	
73	1,425	484	(DMSO-d ₆) δ 10,87 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,37 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,73 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 3H), 7,42 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H) ppm.
74	1,314	468	
75	1,68	452,2	(DMSO-d ₆) δ 12,81 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,82-7,71 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,27-7,13 (m, 1H) ppm.
76	1,72	420,2	
77	1,67	456	
78	1,67	472	
80	1,49	518	
80	1,43	504	(DMSO-d ₆) δ 11,24 (s, 1H), 9,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,17-8,4 (m, 2H), 7,85-7,72 (m, 1H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 1H), 07,30-07,14 (m, 1H) ppm.

ENSAYOS PARA LA DETECCIÓN Y MEDICIÓN DE PROPIEDADES DE INHIBICIÓN DE NAV DE COMPUESTOS

Método de ensayo potencial de membrana óptica E-IPR con estimulación eléctrica

[0617] Los canales de sodio son proteínas dependientes de voltaje que se pueden activar mediante la inducción de cambios de voltaje de membrana mediante la aplicación de campos eléctricos. El instrumento de estimulación eléctrica y los métodos de uso se describen en un ensayo de métodos de canal iónico PCT/US01/21652, incorporado en este documento por referencia y se conoce como E-IPR. El instrumento comprende un controlador de placa de microtitulación, un sistema óptico para excitar el colorante de cumarina mientras se graba simultáneamente las emisiones de cumarina y oxonol, un generador de forma de onda, un amplificador controlado por de corriente o voltaje, y un dispositivo para insertar electrodos en el pozo. Bajo el control integrado del ordenador, este instrumento pasa protocolos de estímulos eléctricos programados por el usuario a las células dentro de los pocillos de la placa de microtitulación.

[0618] 24 horas antes del ensayo en E-VIPR, las células HEK que expresan Nav1.8 humano se sembraron en

placas revestidas de 384 pocillos de polilisina a 15.000-20.000 células por pocillo. Células HEK se cultivaron en medios de comunicación (composición exacta es específica para cada tipo de célula y el subtipo NAV) suplementado con 10% FBS (suero bovino fetal, cualificado; GibcoBRL #16140-071) y 1% Pen-Strep (penicilina-estreptomicina; GibcoBRL #15140-122). Las células se cultivaron en matraces de tapón ventilado, en 90% de humedad y 5% de CO₂.

Reactivos y Soluciones:

[0619]

100 mg/ml de Pluronic F-127 (Sigma # P2443), en DMSO seco

Placas de compuesto: Placa de fondo redondo de 384 pocillos, por ejemplo, fondo redondo de polipropileno de 384 pocillos de Corning #3656

Placas de célula: placa tratada de cultivo de tejidos de 384 pocillos, por ejemplo, Greiner #781091-1B

10 mM DiSBAC₆(3) (Aurora #00-100-010) en DMSO seco

10 mM CC2-DMPE (Aurora #00-100-008) en DMSO seco

200 mM ABSC1 en H₂O

[0620] Tampón de Baño1: Glucosa 10 mM (1,8 g/L), cloruro de magnesio (anhidro), 1 mM (0,095 g/L), cloruro de calcio, 2 mM (0,222 g/L), HEPES 10 mM (2,38 g/L), cloruro de potasio, 4,5 mM (0,335g/L), cloruro de sodio 160mm (9,35g/L).

[0621] Solución de tinte de hexilo: Tampón de Baño1 + 0,5% β-ciclodextrina (hacer esto antes de uso, Sigma #C4767), 8 μm CC2- DMPE + 2,5 μm DiSBAC₆(3). Para hacer la solución Añadir volumen de 10% de Pluronic F127 igual a volúmenes de CC2- DMPE + DiSBAC₆(3). El orden de la preparación era mezclar primero Pluronic y CC2-DMPE, y después añadir DiSBAC₆(3), mientras que se aplica un vórtex, añadiéndose después Baño1 + β ciclodextrina.

Protocolo de ensayo:

[0622]

1) Pre-manchar Compuestos (en DMSO puro) en placas de compuestos. Control de vehículo (DMSO puro), el control positivo (tetracaína madre 20 mM de DMSO, 125 μM final en ensayo) y compuestos de ensayo se añadieron a cada pocillo a 160x concentración final deseada en DMSO puro. Volumen de placa de compuesto final era de 80 μl (dilución intermedia al 1/80 a partir de 1 μL de punto DMSO; dilución final al 1/160 después de la transferencia a la placa de la célula). La concentración final de DMSO en todos los pocillos de ensayo era de 0,625%.

2) Preparar solución de tinte de hexilo.

3) Preparar placas de células. En el día del ensayo, el medio se aspiró y las células se lavaron tres veces con 100 μl de solución de Baño1, manteniendo 25 μl de volumen residual en cada pocillo.

4) Suministrar 25 μl por pocillo de solución de tinte de hexilo en placas de las células. Incubado durante 20-35 minutos a temperatura ambiente o condiciones ambientales.

5) Suministrar 80 μl por pocillo de Baño1 en placas compuestas. Se añadió ácido amarillo-17 (1 mM) y cloruro de potasio fue alterado desde 4,5 hasta 20 mM, dependiendo del subtipo NaV y sensibilidad de ensayo.

6) Lavar placas de células tres veces con 100 μl por pocillo de Baño1, dejando 25 μl de volumen residual. Entonces se transfiere 25 μl por pocillo de placas compuestas de placas celulares. Incubar durante 20-35 minutos a temperatura/condiciones de ambiente.

7) Leer Placa en E-IPR. Se utiliza el amplificador controlado por corriente para suministrar pulsos de ondas de estimulación durante 10 segundos y una velocidad de exploración de 200 Hz. Una grabación de pre-estímulo se realizó durante 0,5 segundos para obtener la línea de base de intensidades no estimuladas. La forma de onda de estimulación fue seguida por 0,5 segundos de grabación posterior a la estimulación para examinar la relajación al estado de reposo.

Análisis de los datos

[0623] Los datos fueron analizados y reportados como relaciones normalizadas de intensidades de emisión medidas en los canales 460 nm y 580 nm. La respuesta como una función del tiempo se informó como las relaciones obtenidas usando la siguiente fórmula:

$$R(t) = \frac{(\text{intensidad } 460 \text{ nm} - \text{fondo } 460 \text{ nm})}{(\text{intensidad } 580 \text{ nm} - \text{fondo } 580 \text{ nm})}$$

[0624] Los datos se redujeron aún más mediante el cálculo de la (R_i) inicial y relaciones finales (R_f). Estos fueron los valores medios de relación durante parte o todo el período previo a la estimulación, y durante puntos de muestra durante el periodo de estimulación. La respuesta al estímulo $R = R_f/R_i$ se calcula a continuación y se expresa como una función del tiempo.

[0625] las respuestas de control se obtienen realizando ensayos en presencia de un compuesto con las propiedades deseadas (control positivo), tales como tetracaína, y en ausencia de agentes farmacológicos (control negativo). Las respuestas a los controles negativos (N) y positivos (P) se calcularon como anteriormente. La actividad de antagonista del compuesto A se define como:

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100$$

donde R es la respuesta de relación del compuesto de ensayo

ENSAYOS DE ELECTROFISIOLOGÍA PARA ACTIVIDAD Na_v E INHIBICIÓN DE LOS COMPUESTOS DE ENSAYO

[0626] La electrofisiología de pinzamiento de parche se utilizó para evaluar la eficacia y la selectividad de los bloqueadores de los canales de sodio en neuronas del ganglio de raíz dorsal. Neuronas de rata se aislaron de los ganglios de la raíz dorsal y se mantuvieron en cultivo durante 2 a 10 días en presencia de NGF (50 ng/ml) (medios de cultivo consistieron en NeurobasalA suplementado con B27, glutamina y antibióticos). Las neuronas de pequeño diámetro (nociceptores, 8-12 μm de diámetro) se identificaron visualmente y se probaron con electrodos de vidrio de punta fina conectados a un amplificador (Axon Instruments). El modo de "fijación de voltaje" se utilizó para evaluar el Cl_{50} del compuesto sosteniendo las células a -60 mV. Además, se empleó el modo de "pinza de corriente" para examinar la eficacia de los compuestos en el bloqueo de la acción potencial de generación en respuesta a inyecciones de corriente. Los resultados de estos experimentos han contribuido a la definición del perfil de eficacia de los compuestos.

[0627] Los compuestos ejemplificados en la Tabla 1 en el presente documento son activos contra los canales de sodio $Nav1.8$ como se mide utilizando los ensayos descritos en el presente documento y tal como se presenta en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3. Actividad Nav1.8 Cl₅₀

Nº de Cpto.	Nav1.8 Cl ₅₀ (µM)	Nº de Cpto.	Nav1.8 Cl ₅₀ (µM)
1	0.027	40	1.7
2	0.006	41	2.2
3	0.014	42	0.096
4	0.004	43	0.22
5	0.013	44	0.425
6	0.003	45	1.65
7	0.042	46	0.001
8	0.006	47	0.13
9	0.014	48	0.086
10	0.036	49	0.585
11	0.005	50	1.25
12	0.022	51	0.037
13	0.092	52	2.4
14	0.007	53	0.022
15	0.066	54	0.08
16	0.022	55	0.046
17	0.044	56	0.03
18	0.25	57	0.019
19	0.086	58	0.031
20	1.08	59	0.18
21	0.235	60	0.017
22	0.18	61	0.011
23	0.019	62	0.03
24	0.34	63	0.008
25	0.056	64	0.081
26	0.046	65	0.011
27	0.185	66	0.002
28	0.051	67	0.061
29	0.185	68	0.013
30	0.069	69	0.015
31	0.015	70	0.034
32	0.083	71	0.014
33	0.007	72	0.026
34	0.016	73	0.031
35	0.074	74	0.024
36	0.46	75	0.275
37	0.45	76	0.315
38	1.215	77	0.975
39	2.6	78	0.55

79	0.096
80	0.255

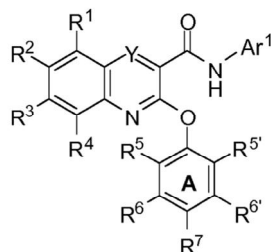
[0628] Ensayos IonWorks. Este ensayo se realizó para determinar la actividad de los compuestos de la presente invención frente a canales no Nav1.8. Las corrientes de sodio se registraron utilizando el sistema de pinza de parche automatizado, IonWorks (Molecular Devices Corporation, Inc.). Las células que expresan subtipos Nav se cosecharon de cultivo de tejidos y se colocaron en suspensión a 0,5-4 millones de células por mL Baño1. El

instrumento de IonWorks midió cambios en las corrientes de sodio en respuesta a la fijación de voltaje aplicada de manera similar al ensayo de pinza de parche tradicional, excepto en un formato de 384 pocillos. Al utilizar IonWorks, las relaciones de dosis-respuesta se determinaron en el modo de fijación de voltaje de despolarización de la célula a partir del experimento potencial de mantenimiento específico a un potencial de prueba de aproximadamente 0 mV antes y después de la adición del compuesto de ensayo. La influencia del compuesto sobre las corrientes se midieron en el potencial de prueba.

[0629] Muchas modificaciones y variaciones de las realizaciones descritas en este documento pueden realizarse sin apartarse del alcance, como es evidente para los expertos en la técnica. Las formas de realización específicas descritas en el presente documento se ofrecen únicamente a modo de ejemplo.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I



I;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH o N;

Ar¹ es un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde dicho anillo está opcionalmente fusionado a un anillo aromático monocíclico de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, en el que Ar¹ tiene sustituyentes m, seleccionados cada uno independientemente de -WR^W;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R' es alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁵ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R^{5'} es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁶ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R^{6'} es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁷ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede reemplazarse por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es H o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, preferiblemente en el que R¹ es CF₃;

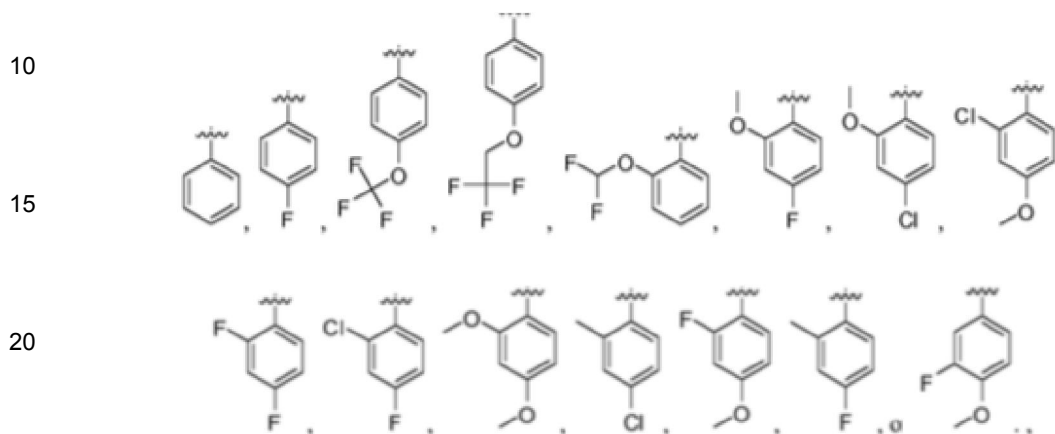
o en el que R² es H, halógeno, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde una unidad CH₂ de dicho alquilo C₁-C₆ se sustituye con -O-, preferiblemente en el que R² es F, Cl, CF₃ o OCF₃;

en el que R³ es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, preferiblemente en el que R³ es *t*-butilo, Cl, CF₃ o CF₂CF₃;

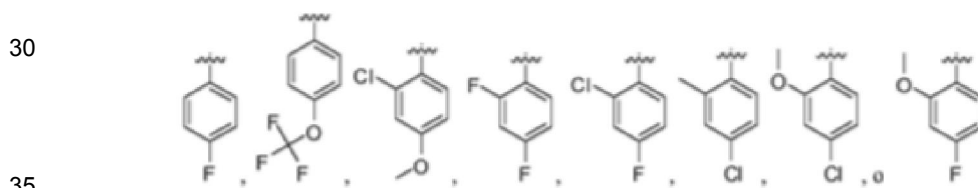
en el que R⁴ es H, halógeno o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, preferiblemente en el que R⁴ es CF₃; o en el que R¹, R², R³ y R⁴ son H.

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R^5 y R^7 son cada uno independientemente halógeno, o $-XR^X$ y R^5 , R^6 , y R^6 son cada uno hidrógeno, preferiblemente en el que R^5 y R^7 son cada uno independientemente F, Cl, CH_3 , OCF_3 , o OCH_3 .

5 4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A se selecciona de:



preferiblemente en el que el anillo A se selecciona de:



40 5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar^1 es

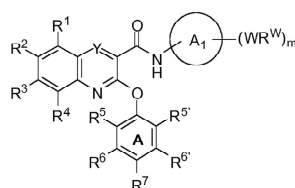


A_1 es un anillo aromático de 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, m es 1, W es un enlace o alquilo C_1-C_6 en el que hasta dos unidades CH_2 no adyacentes de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con $-CO-$, o $-SO_2-$, y R^W se selecciona de H, OH, NH_2 , o CN, preferiblemente en donde A_1 es fenilo o piridilo, m es 1 y WR^W se selecciona de H, SO_2NH_2 , CO_2H , SO_2CH_3 , $CONH_2$ o CN; o en el que Ar^1 es



A_1 es fenilo, A_2 es un anillo aromático de 5 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, m es 1, W es un enlace o alquilo C_1-C_6 en el que hasta dos unidades CH_2 no adyacentes de dicho alquilo C_1-C_6 pueden sustituirse con $-CO-$, o $-SO_2-$, y R^W se selecciona de H, OH, NH_2 , o CN, preferiblemente en donde A_1 es fenilo, A_2 es pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo o, m es 1 y WR^W se selecciona de H o CO_2H .

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula I-A:



I-A

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH o N;

A1 es un anillo aromático de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C1-C6 en el que dicho alquilo C1-C6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades de CH2 no adyacentes de dicho alquilo C1-C6 pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO2-;

RW está ausente, H, halógeno, OH, NH2, NHR', NO2, CN, CF3, OCF3, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R' es alquilo C1-C6;

R1 es H, halógeno, CN, o alquilo C1-C6 en el que dicho alquilo C1-C6 está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH2 no adyacentes de dicho alquilo C1-C6 pueden sustituirse con -O-;

R2 es H, halógeno, CN, o alquilo C1-C6 en el que dicho alquilo C1-C6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades de CH2 no adyacentes de dicho alquilo C1-C6 pueden sustituirse con -O-;

R3 es H, halógeno, CN, o alquilo C1-C6 en el que dicho alquilo C1-C6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades de CH2 no adyacentes de dicho alquilo C1-C6 pueden sustituirse con -O-;

R4 es H, halógeno, CN, o alquilo C1-C6 en el que dicho alquilo C1-C6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades de CH2 no adyacentes de dicho alquilo C1-C6 pueden sustituirse con -O-;

R5 es H, halógeno, CN, o -XRX;

R5' es H, halógeno, CN, o -XRX;

R6 es H, halógeno, CN, o -XRX;

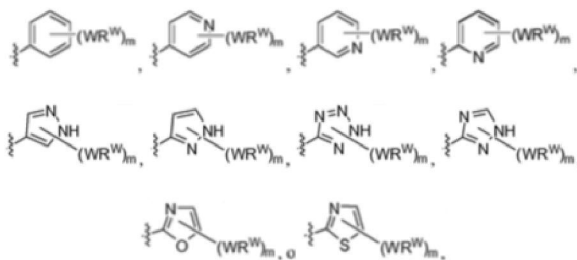
R6' es H, halógeno, CN, o -XRX;

R7 es H, halógeno, CN, o -XRX;

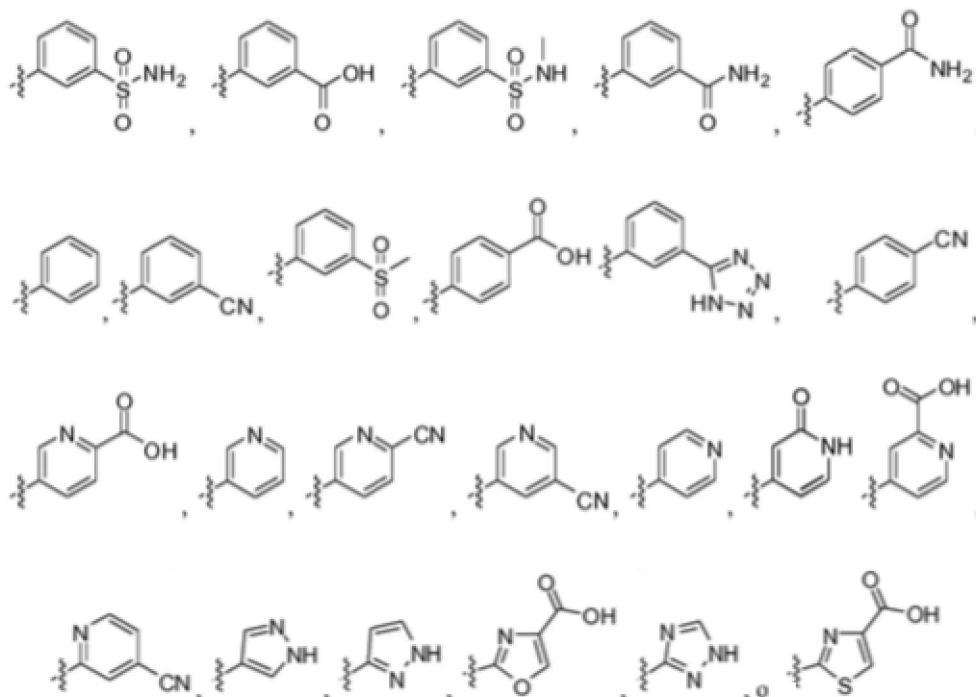
X es un enlace o alquilo C1-C6 en el que dicho alquilo C1-C6 está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades de CH2 no adyacentes de dicho alquilo C1-C6 pueden sustituirse con -O-; y

RX está ausente, H o C3-C8 cicloalifático, en donde hasta dos unidades de CH2 no adyacentes de dicho C3-C8 cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C3-C8 cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C1-C4.

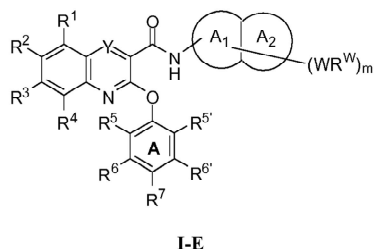
7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el anillo A1 se selecciona de:



preferiblemente en el que el anillo A1 se selecciona de:



8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula I-E:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que, independientemente para cada caso:

Y es CH o N;

A₁ y A₂, juntos, forman un anillo bicíclico aromático de 8-9 miembros, en el que cada anillo contiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

m es un número entero de 0 a 5 inclusive;

W es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacente de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-, -CO-, -S-, -SO-, o -SO₂-;

R^W está ausente, H, halógeno, OH, NH₂, NHR', NO₂, CN, CF₃, OCF₃, o un anillo monocíclico de 3-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R' es alquilo C₁-C₆;

R¹ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno y en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R² es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R³ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁴ es H, halógeno, CN, o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde

hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-;

R⁵ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁵ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁶ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

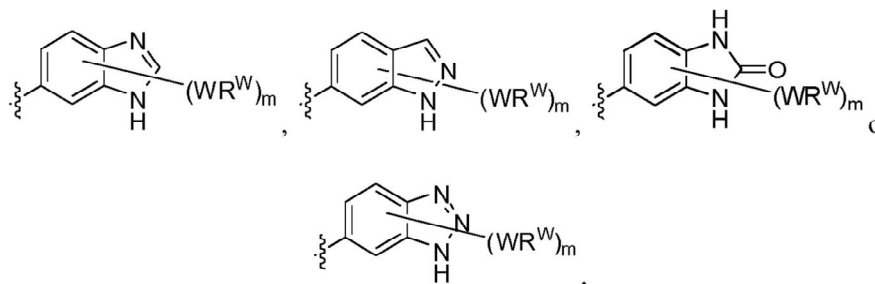
R⁶ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

R⁷ es H, halógeno, CN, o -XR^X;

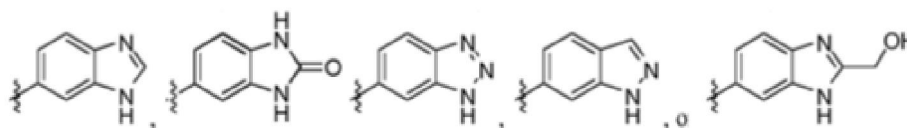
X es un enlace o alquilo C₁-C₆ en el que dicho alquilo C₁-C₆ está sustituido con 0-6 halógeno, en donde hasta dos unidades de CH₂ no adyacentes de dicho alquilo C₁-C₆ pueden sustituirse con -O-; y

R^X está ausente, H o C₃-C₈ cicloalifático, en donde hasta dos unidades no adyacentes CH₂ de dicho C₃-C₈ cicloalifático puede ser reemplazado por -O- y dicho C₃-C₈ cicloalifático está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo C₁-C₄.

9. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 8, en el que A₁ y A₂, en conjunto, se seleccionan de:

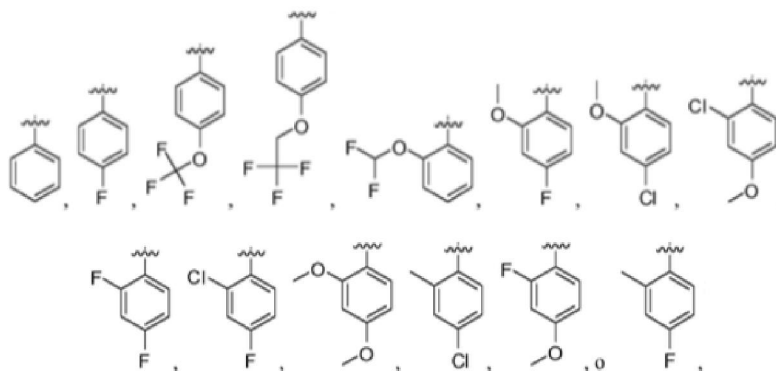


preferiblemente en donde A₁ y A₂, junto con WR^W, se seleccionan de:

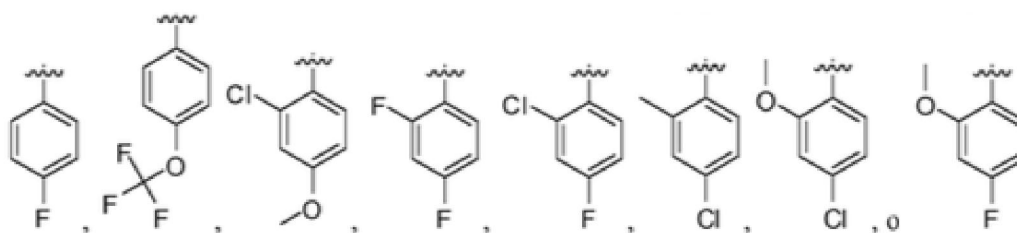


10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que R¹, R², R³ y R⁴ son H.

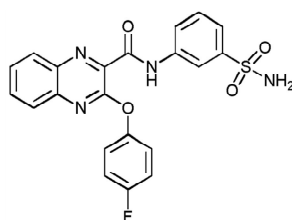
11. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en el que R⁵ y R⁷ son cada uno independientemente halógeno, o -XR^X y R⁵, R⁶, y R⁶ son cada uno hidrógeno, preferiblemente en el que R⁵ y R⁷ son cada uno independientemente F, Cl, CH₃, OCF₃, o OCH₃; o en el que el anillo A se selecciona de:



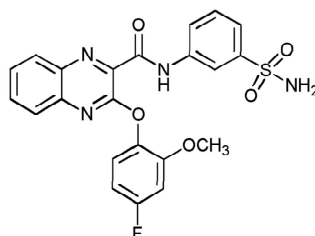
preferiblemente en el que el anillo A se selecciona de:



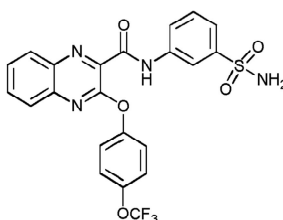
12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en:



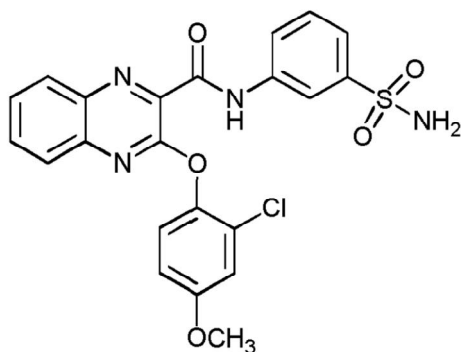
3-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida;



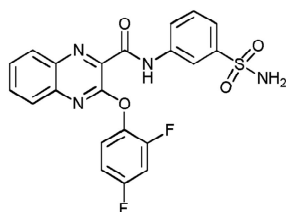
3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida;



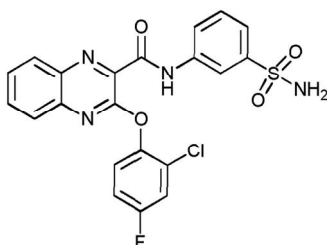
N-(3-sulfamoilfenilo)-3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamida;



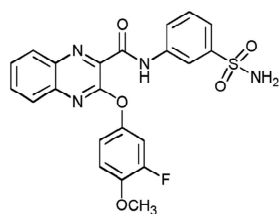
3-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida;



3-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida;

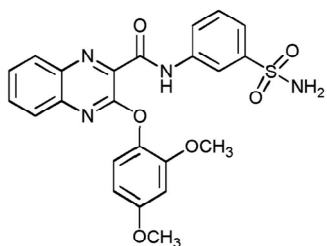


3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida;



3-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida;

5

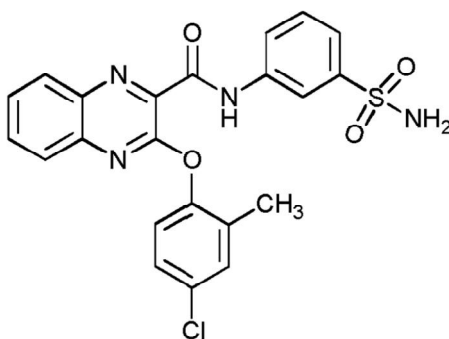


10

15

3-(2,4-dimetoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida;

20

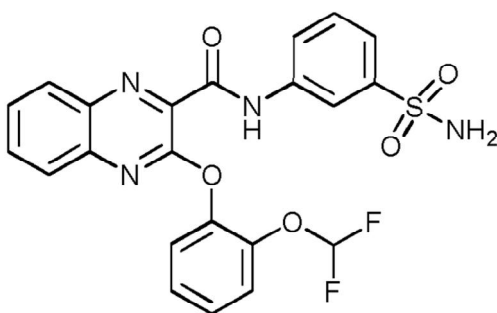


25

30

3-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida;

35



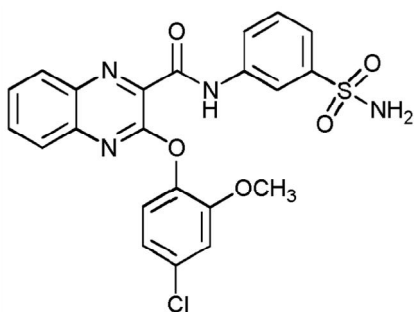
40

45

50

3-(2-(difluorometoxi)fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida;

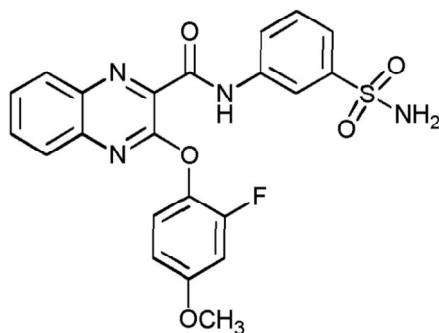
55



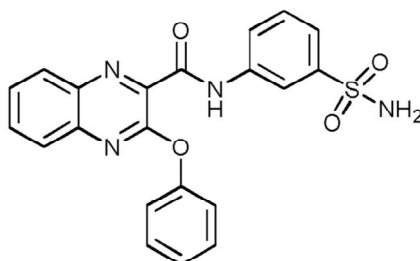
60

65

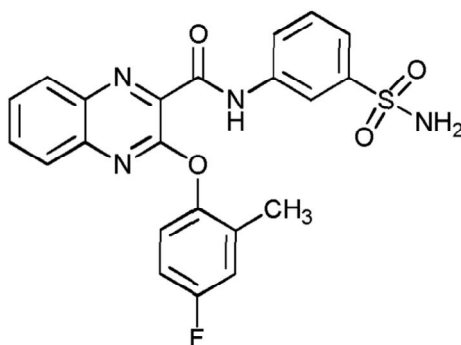
3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida;



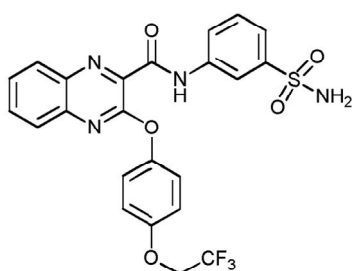
3-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida;



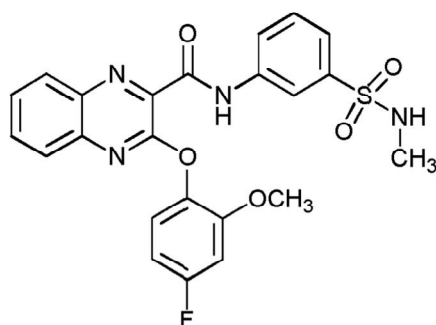
3-fenoxi-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida;



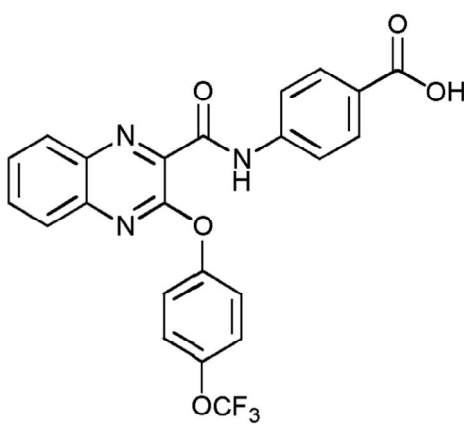
3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinoxalina-2-carboxamida;



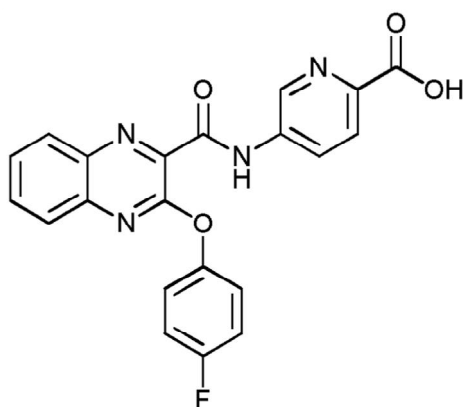
N-(3-sulfamoiifenilo)-3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamida;



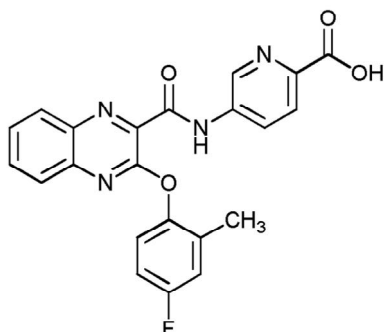
3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-(N-metilsulfamoílo)fenilo)quinoxalina-2-carboxamida;



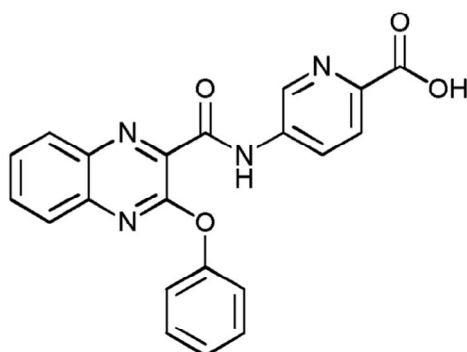
4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido benzoico;



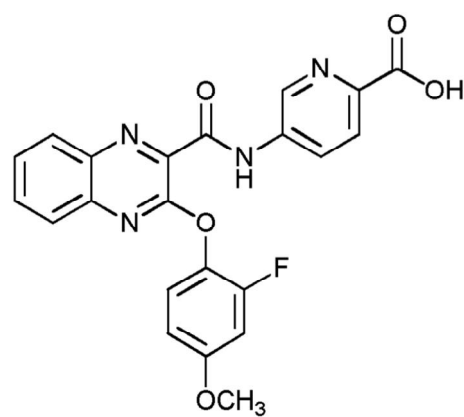
5-(3-(4-fluorofenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico;



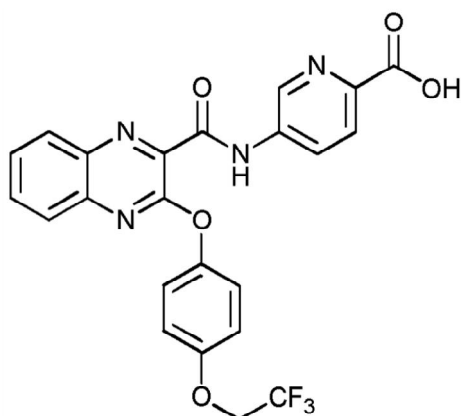
5-(3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico;



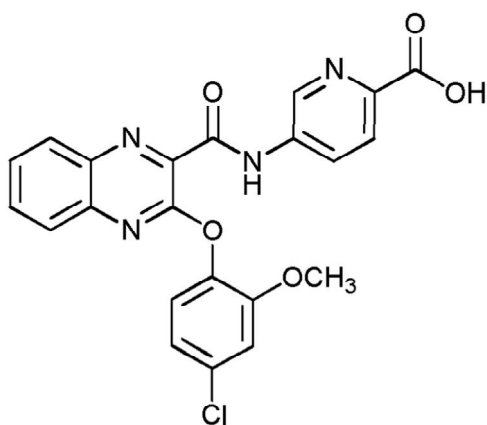
5-(3-phenoxyquinoxaline-2-carboxamido)ácido picolínico;



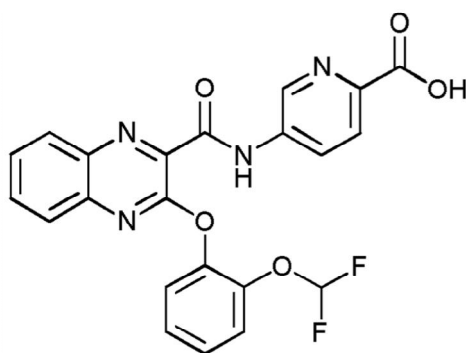
5-(3-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico;



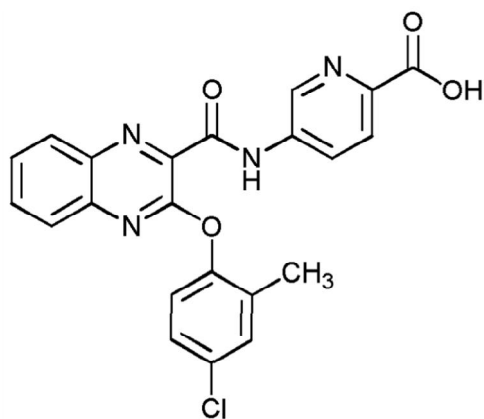
5-(3-(4-(2,2,2-trifluoroethoxy)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico;



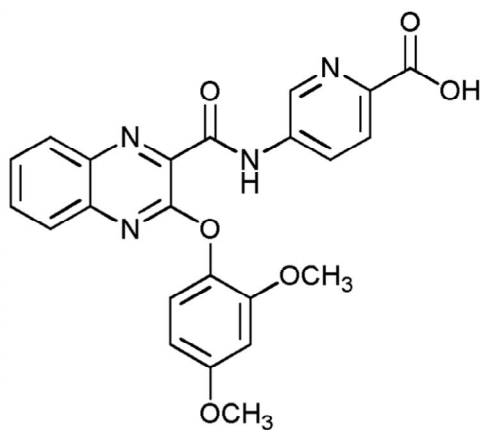
5-(3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico;



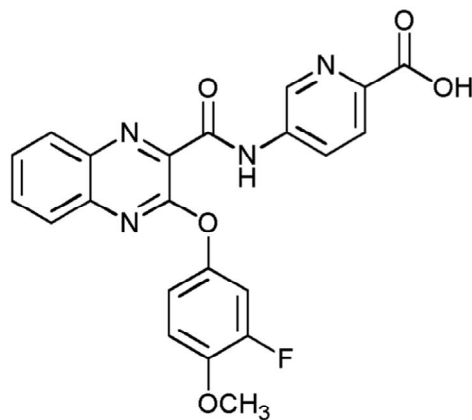
5-(3-(2-(difluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico;



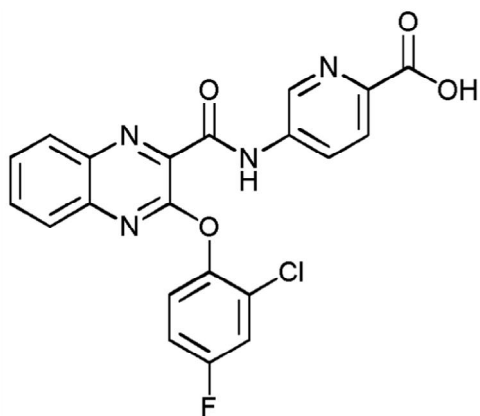
5-(3-(4-cloro-2-metilfenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico;



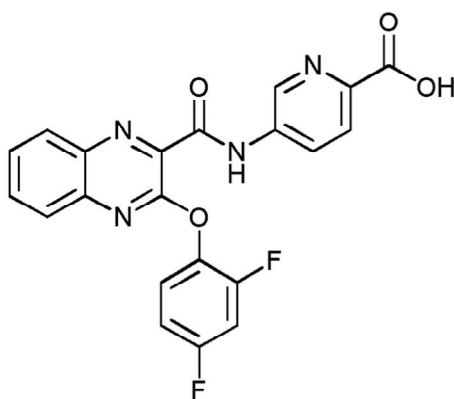
5-(3-(2,4-dimetoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico;



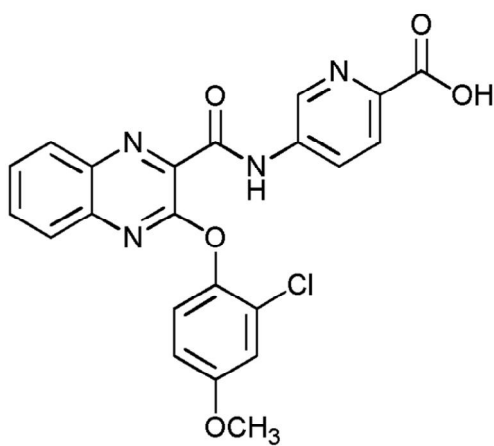
5-(3-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico;



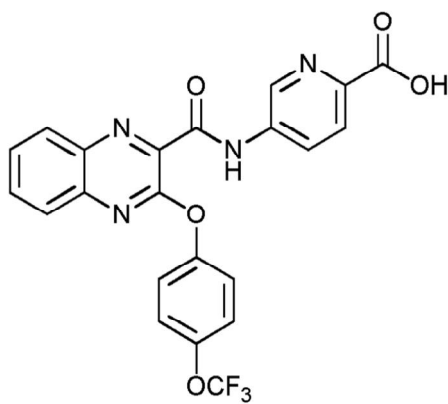
5-(3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico;



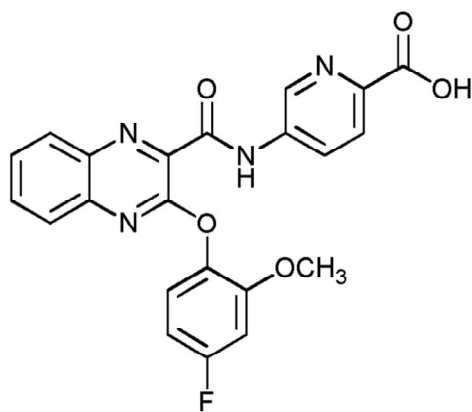
5-(3-(2,4-difluorofenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico;



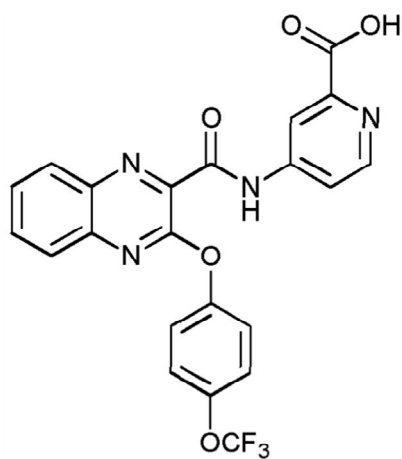
5-(3-(2-cloro-4-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico;



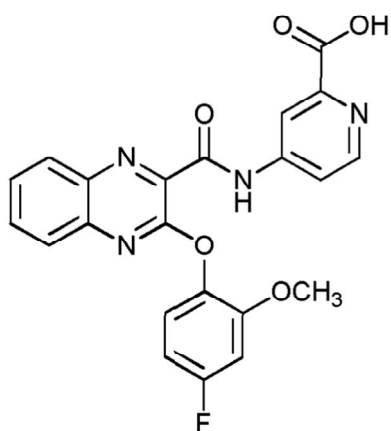
5-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico;



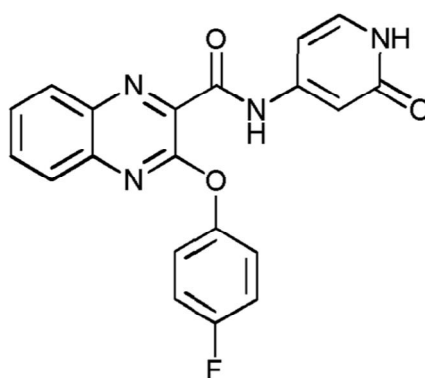
5-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico;



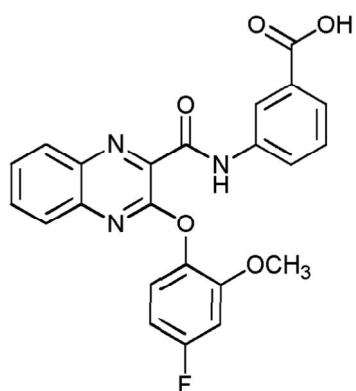
4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico;



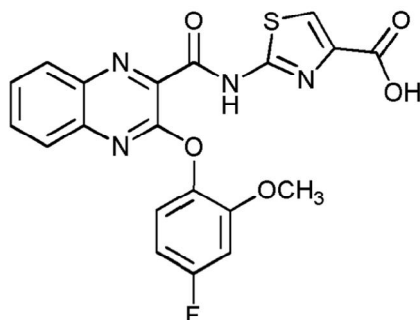
4-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido picolínico;



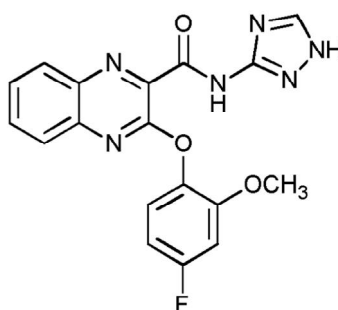
3-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-il)quinoxalina-2-carboxamida;



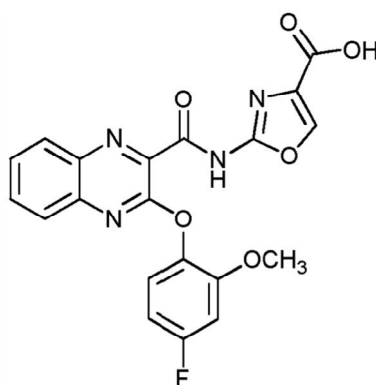
3-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)ácido benzoico;



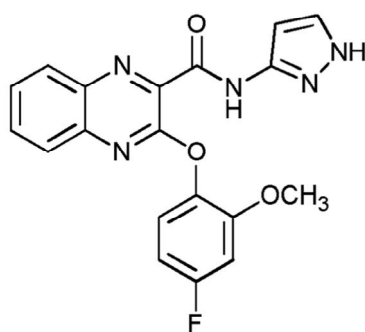
2-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)thiazol-4-ácido carboxílico;



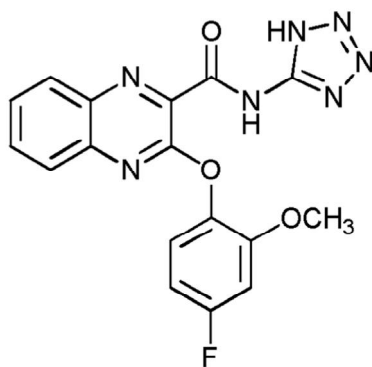
3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)quinoxalina-2-carboxamida;



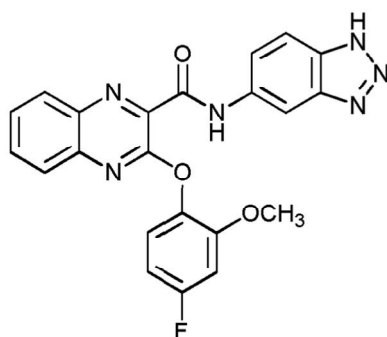
2-(3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)oxazol-4-ácido carboxílico;



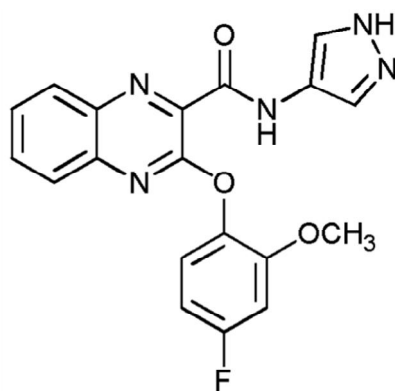
3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-pirazol-3-il)quinoxalina-2-carboxamida;



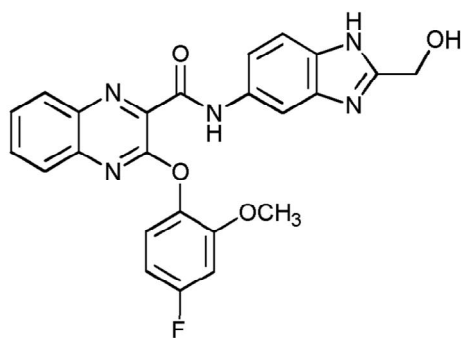
3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-tetrazol-5-il)quinoxalina-2-carboxamida;



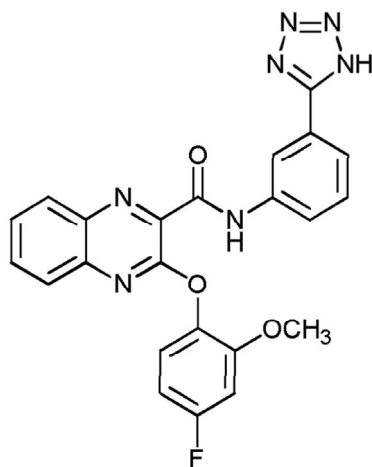
N-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida;



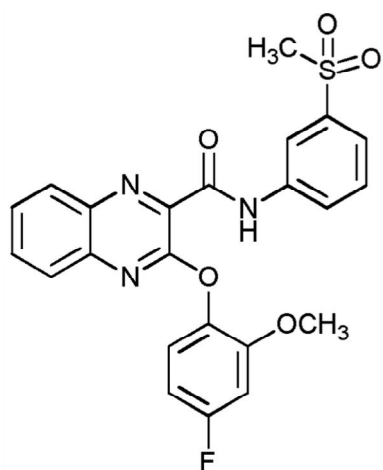
3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-pirazol-4-il)quinoxalina-2-carboxamida;



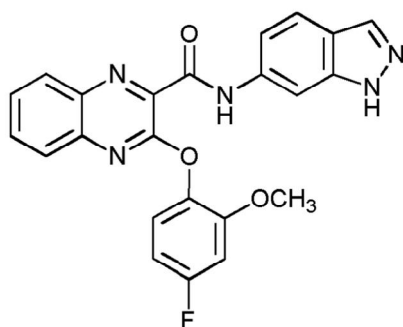
3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-(hidroximetilo)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)quinoxalina-2-carboxamida;



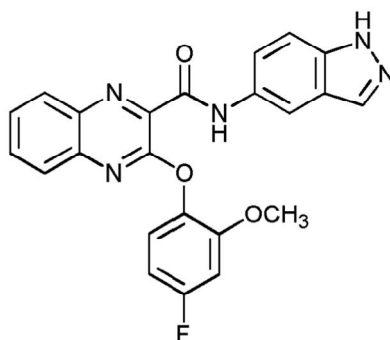
N-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenilo)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida;



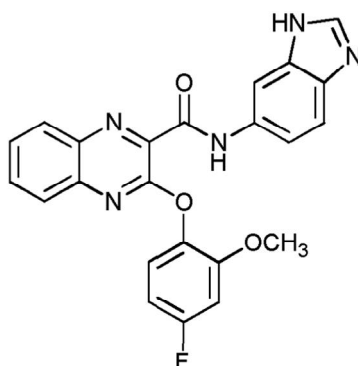
3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-(metilsulfonilo)fenilo)quinoxalina-2-carboxamida;



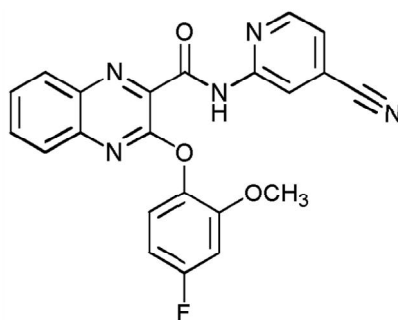
3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-indazol-6-il)quinoxalina-2-carboxamida;



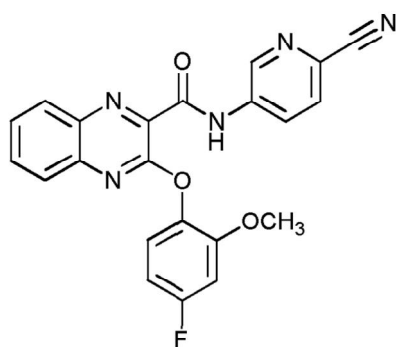
3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(1H-indazol-5-il)quinoxalina-2-carboxamida;



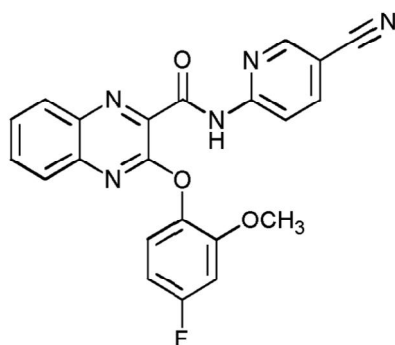
N-(1H-benzo[d]imidazol-6-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida;



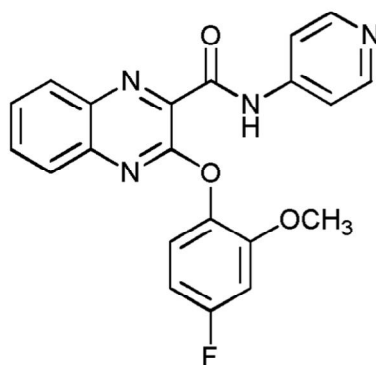
N-(4-cianopiridina-2-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida;



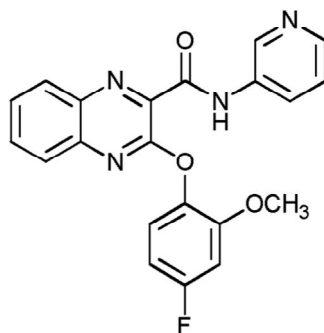
N-(6-cianopiridina-3-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida;



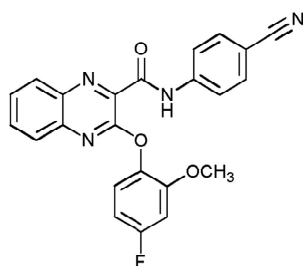
N-(5-cianopiridina-2-il)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida;



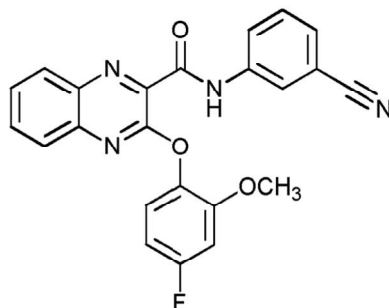
3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(piridina-4-il)quinoxalina-2-carboxamida;



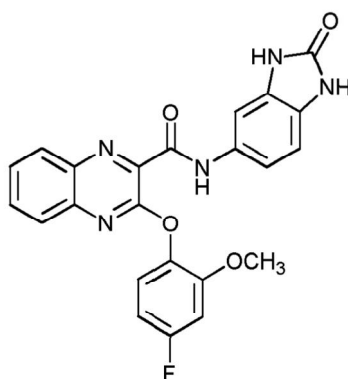
3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(piridina-3-il)quinoxalina-2-carboxamida;



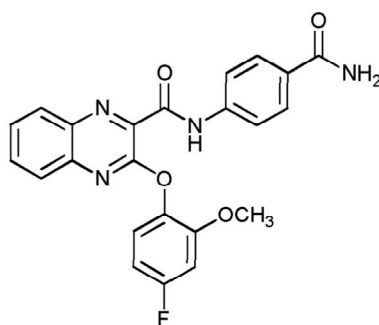
N-(4-cianofenilo)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida;



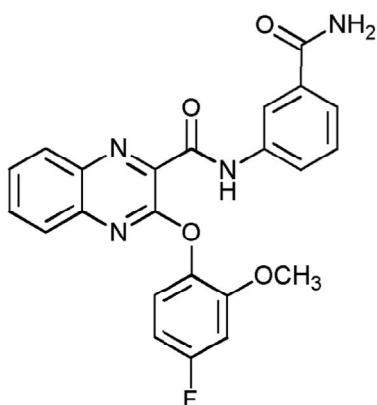
N-(3-cianofenilo)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida;



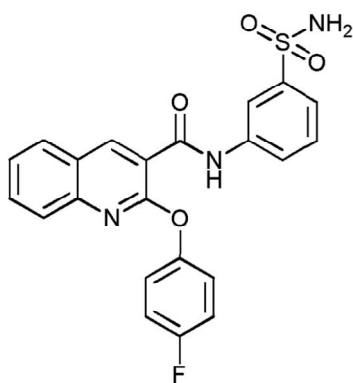
3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)quinoxalina-2-carboxamida;



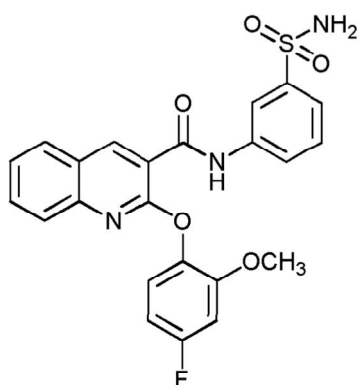
N-(4-carbamoilfenilo)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida;



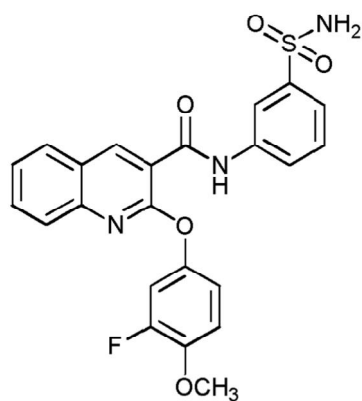
N-(3-carbamoilfenilo)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida;



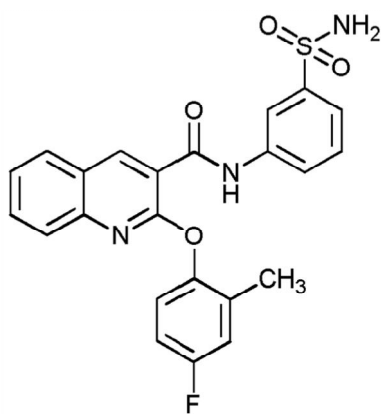
2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida;



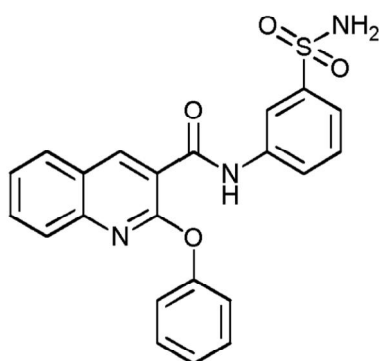
2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida;



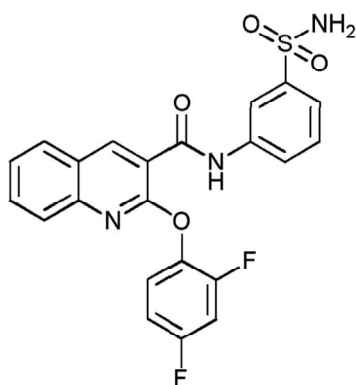
2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida;



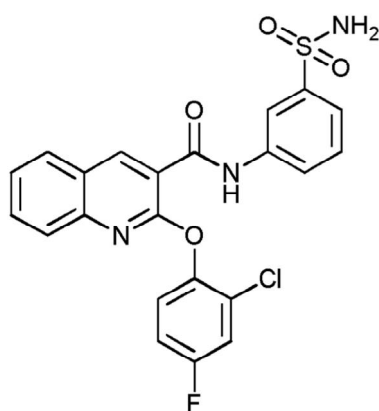
2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida;



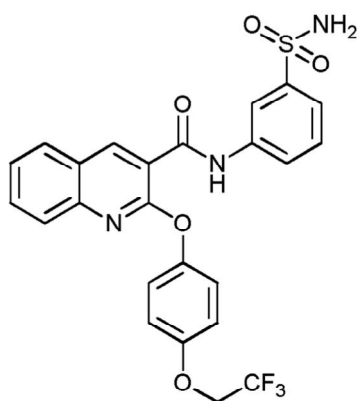
2-fenoxi-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida;



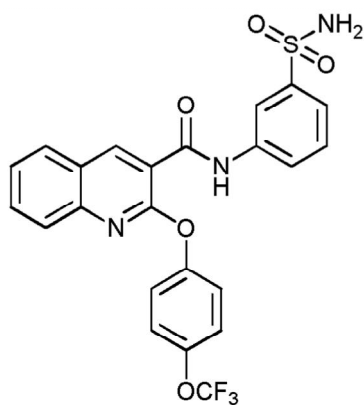
2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida;



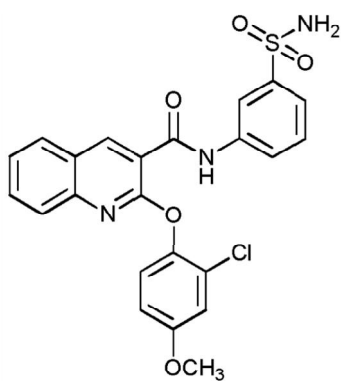
2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida;



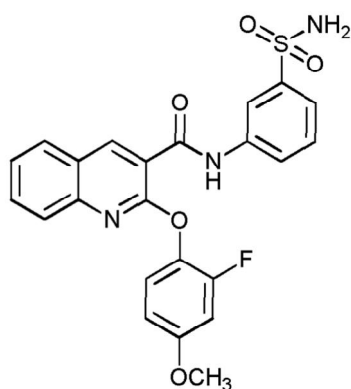
N-(3-sulfamoilfenilo)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)quinolina-3-carboxamida;



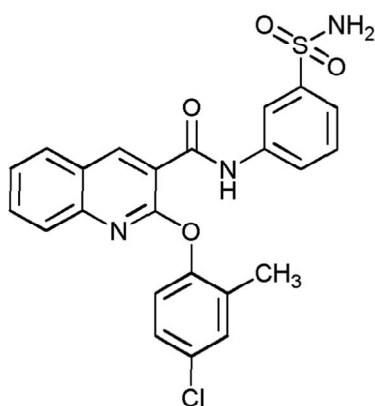
N-(3-sulfamoylphenyl)-2-(4-(trifluoromethoxy)phenoxy)quinoline-3-carboxamide;



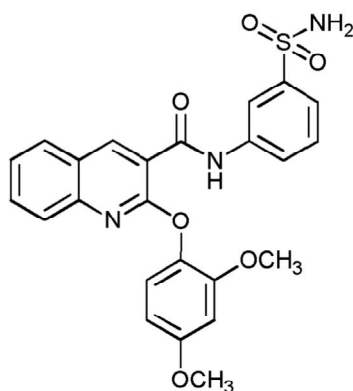
2-(2-chloro-4-methoxyphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)quinoline-3-carboxamide;



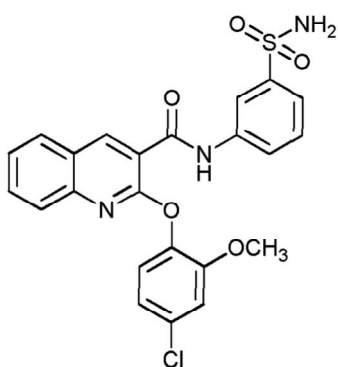
2-(2-fluoro-4-methoxyphenoxy)-N-(3-sulfamoylphenyl)quinoline-3-carboxamide;



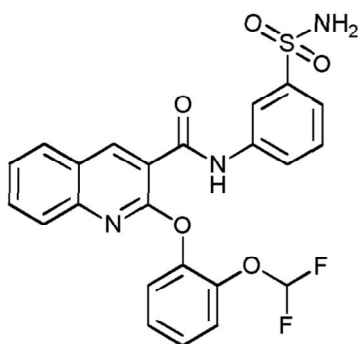
2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida;



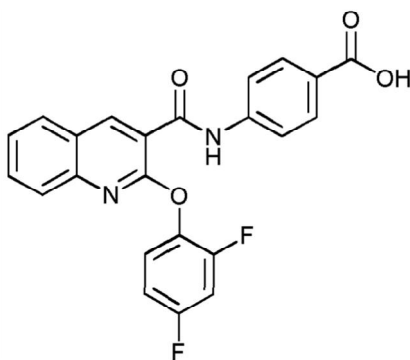
2-(2,4-dimetoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida;



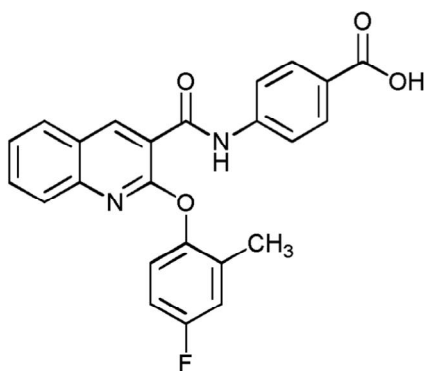
2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida;



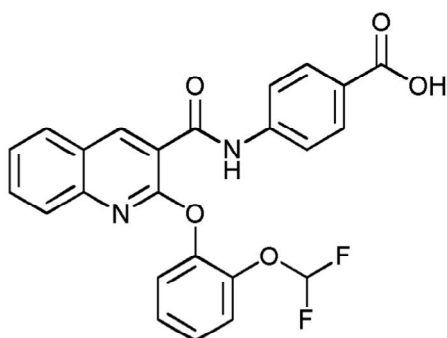
2-(2-(difluorometoxi)fenoxi)-N-(3-sulfamoilfenilo)quinolina-3-carboxamida;



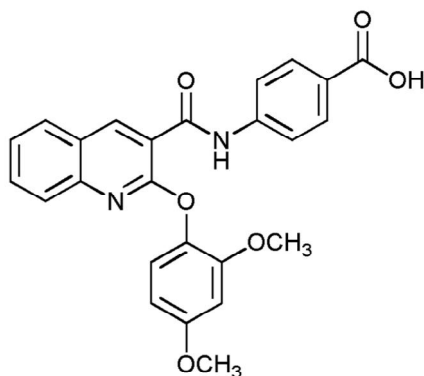
4-(2-(2,4-difluorofenoxi)quinolina-3-carboxamido)ácido benzoico;



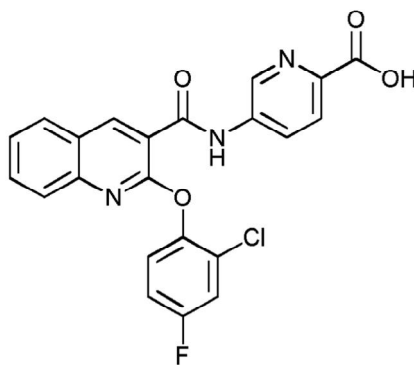
4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)quinolina-3-carboxamido)ácido benzoico;



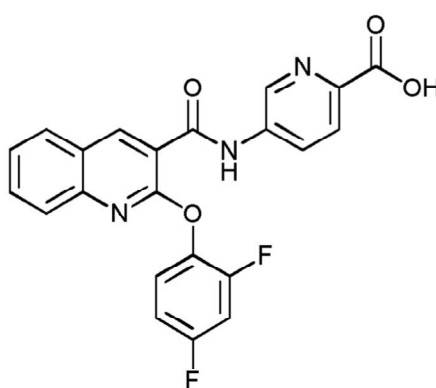
4-(2-(2-(difluorometoxi)fenoxi)quinolina-3-carboxamido)ácido benzoico;



4-(2-(2,4-dimetoxifenoxi)quinolina-3-carboxamido)ácido benzoico;



5-(2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)quinolina-3-carboxamido)ácido picolínico; y



5-(2-(2,4-difluorofenoxi)quinolina-3-carboxamido)ácido picolínico; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y uno o más portadores o vehículos farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en un método para inhibir un canal de sodio dependiente de voltaje en un sujeto, preferiblemente en el que el canal de sodio dependiente de voltaje es Nav1.8;

o en un método para tratar o disminuir la severidad en un sujeto de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, la esclerosis múltiple, el síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia o arritmia cardíaca, preferiblemente en el que el dolor intestinal comprende dolor enfermedad inflamatoria intestinal, de Crohn dolor enfermedad o el dolor de la cistitis intersticial, el dolor neuropático comprende neuralgia post-herpética, neuralgia diabética, neuropatía sensorial asociada al VIH dolorosa, neuralgia del trigémino, síndrome de boca ardiente, dolor tras amputación, dolor fantasma, dolor de neuroma; neuroma traumático; neuroma de Morton; lesiones por atrapamiento del nervio, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor de la ciática; avulsión del nervio, lesión del plexo braquial por avulsión; complejos por neuralgia del síndrome de dolor regional, tratamiento farmacológico inducido, neuralgia inducida por quimioterapia contra el cáncer, neuralgia inducida por la terapia anti-retroviral; dolor tras lesión de la médula espinal, neuropatía idiopática de fibras pequeñas, neuropatía sensorial idiopática o de cefalea autonómica trigeminal, dolor musculoesquelético que comprende dolor de la osteoartritis, dolor de espalda, dolor en frío, dolor por quemadura o dolor dental, dolor inflamatorio comprende dolor de la artritis reumatoide o la vulvodinia, o el dolor idiopático comprende dolor de la fibromialgia.

15. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable o composición para su uso según la reivindicación 14, en el que dicho sujeto es tratado con uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran simultáneamente con, antes de, o después del tratamiento con el compuesto o composición farmacéutica